

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 16 DE 2023

SESIÓN ORDINARIA 09, 10 Y 11 DE OCTUBRE DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
Acta No. 15 de 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DIPIRONA 300 MG + ISOMETEPTENO 50 MG + CAFEINA 30 MG GOTAS

Expediente: 20129543

Radicado: 20201162937 / 20211253880

Fecha: 30/11/2021

Interesado: SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S. A. / Grupo De Apoyo De Las Salas Especializadas De La Comisión Revisora

Composición:

Cada ml de solución oral contiene dipirona sódica monohidrato equivalente a dipirona base 300 mg, isometepteno clorhidrato 35% equivalente a isometepteno clorhidrato 50 mg, cafeína anhidra 30 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Analgésico, antiespasmódico, se indica para distintos tipos de dolor de cabeza o dolor tipo cólico

Contraindicaciones:

O 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.

O 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.

O 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.

O pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.

O úlcera péptica.

O insuficiencia hepática o renal grave

- presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato- deshidrogenasa.

- deterioro de la función médular ósea (ej.: con posterioridad a tratamiento citostático) o enfermedad del sistema hematopoyético.

- el uso se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.

- hipersensibilidad a cafeína o isometepteno.

- embarazo (no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo)

- lactancia

- glaucoma, insuficiencia cardiaca y arteriosclerosis.

- alergia a cualquiera de los excipientes, al ácido acetilsalicílico o a los aines

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepto puede causar, debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas
- está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2021014927 allegada por el interesado, en la cual solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescripción: CO_CAF30MG-ML ISOMET50MG-ML META300MGML_SLN ORAL GOTAS_PI_L Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021
- Información para paciente: CO_CAF30MG-ML ISOMET50MG-ML META300MGML_SLN ORAL GOTAS_PIL_L Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Nueva dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas

Nueva dosificación:

Gotas: 40 gotas cada 6 horas.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda evitar altas dosis de dipirona (Metamizol), ya que su tasa de eliminación se reduce en estos pacientes. En pacientes ancianos y pacientes con poca salud, se deben tener en cuenta las funciones renal y hepática.

Nuevas contraindicaciones:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona (Metamizol) o a otras pirazolonas o pirazolidinas (ej.: isopropilaminofenazona, propifenazona, oxifenbutazona, fenazona, propifenazona o fenilbutazona), a la cafeína, al isometepto o a cualquiera 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,**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

• Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato- deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

• Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).

• El uso de Dipirona 300 mg + Isometepteno clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.

• Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

• Primer y tercer trimestre de embarazo.

• Lactancia.

• Infantes menores de 3 meses de edad o 5 Kg. de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.

• Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.

• Úlcera péptica.

• Insuficiencia hepática o renal grave.

• Glaucoma, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

• Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, Dipirona 300 mg + Isometepteno clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.

Para niños menores de 12 años se recomienda utilizar la presentación de solución oral de Isometepteno, dipirona (Metamizol), Cafeína que permita una adecuada posología y facilite la administración.

Nuevas advertencias y precauciones:

La agranulocitosis inducida por dipirona (Metamizol) es un accidente de origen inmunoalérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

La dipirona (Metamizol) debe administrarse bajo estricta prescripción médica.

El uso intrahospitalario de dipirona (Metamizol) requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

Dipirona 300 mg + Isometepteno clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg debe administrarse solamente bajo supervisión médica en niños.

Dipirona (Metamizol) debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

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 (Metamizol) 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia (<1500 neutrófilos/ mm^3) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Poblaciones especiales

La dosis debe reducirse en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con reducción aclaramiento de creatinina, ya que la eliminación de los productos metabólicos del metamizol puede prolongarse.

Insuficiencia hepática y renal

Como la tasa de eliminación se reduce cuando la función renal o hepática está alterada, deben evitarse dosis altas múltiples. No es necesario reducir la dosis cuando se usa solo por un período breve. Hasta la fecha la experiencia es insuficiente con el uso a largo plazo de metamizol en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas para hacer recomendaciones posológicas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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 (Metamizol) durante un periodo superior a una semana.

Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo, pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona (Metamizol) bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona (Metamizol).

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, dipirona (Metamizol), Cafeína en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Dipirona (Metamizol), presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.

Ocasionalmente, dipirona (Metamizol) puede causar reacciones anafilácticas/anafilactoides, las cuales en casos muy raros pueden ser severas o amenazar la vida y pueden ocurrir después que dipirona (Metamizol) ha sido usado previamente en muchas ocasiones sin complicaciones.

Las reacciones anafilácticas / anafilactoides a estos medicamentos pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona (Metamizol) u horas más tarde, sin embargo, la reacción habitualmente ocurre en la primera hora después de la administración.

Específicamente, las reacciones anafilácticas / anafilactoides leves se manifiestan con síntomas cutáneos y mucosos (como por ejemplo prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y con menor frecuencia complicaciones gastrointestinales.

Las reacciones leves pueden llegar a ser severas con urticaria generalizada, angioedema severo (implica incluso la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, disminución de la presión arterial (algunas veces precedido por una elevación de la presión arterial), y choque circulatorio.

En el síndrome de asma en pacientes con intolerancia a los analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques asmáticos.

Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona (Metamizol), también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

Antes de que dipirona (Metamizol) sea administrado, el paciente debe ser interrogado específicamente. En pacientes que se encuentran con un riesgo especial para reacciones anafilactoides, dipirona (Metamizol) debe ser usado solo después de evaluar cuidadosamente los posibles riesgos contra los beneficios esperados. Si dipirona (Metamizol) es administrado en tales circunstancias, se requiere una supervisión médica estricta y disponibilidad de facilidades para un tratamiento de emergencia inmediato.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (Metamizol) (E.g. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

El riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con dipirona (Metamizol) 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. tartrazina) y/o conservantes (E.g. benzoatos)
- Intolerancia al alcohol

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.

Pancitopenia: En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

Shock anafiláctico: Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos.

Reacciones cutáneas severas: Las reacciones cutáneas potencialmente mortales Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrolisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportadas con el uso de dipirona (Metamizol). Si signos o síntomas de SSJ y NET (como erupción cutánea progresiva, a menudo con ampollas o lesión en mucosas) se desarrollan, el tratamiento con dipirona (Metamizol) debe ser discontinuado inmediatamente y no se debe reiniciar en ningún momento.

Los pacientes deben ser avisados de los signos y síntomas y las reacciones dérmicas deben ser monitoreadas de cerca. Particularmente durante las primeras semanas del tratamiento.

Dipirona (Metamizol) 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:

- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad o insuficiencia circulatorias incipiente (E.g. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).
- Pacientes con fiebre alta.
- La administración de Dipirona 300 mg + Isometepteno clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Reacciones hipotensivas aisladas:

Se recomienda cautela en pacientes cuya presión arterial sistólica esté por debajo de 100 mmHg o cuya función circulatoria no sea constante (por ejemplo, circulación debilitada asociada a infarto de miocardio, lesiones múltiples o choque circulatorio reciente).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de dipirona (Metamizol) puede causar reacciones hipotensivas aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoides); estas reacciones son posiblemente dosis-dependiente y son más probables que ocurran seguidas a una administración parenteral. En casos raros, estas reacciones pueden causar una caída crítica de la presión sanguínea. Para evitar reacciones hipotensivas severas de esta clase:

- Debe realizarse estabilización hemodinámica en pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, o con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente.
- Se debe tener cuidado en pacientes con fiebre alta.

En tales pacientes, la indicación para dipirona (Metamizol) debe ser establecida con particular cuidado y, si dipirona (Metamizol) es administrado en tales circunstancias, se requiere supervisión médica estricta. Puede ser necesario tomar medidas preventivas (estabilización hemodinámica) para reducir el riesgo de una reacción hipotensiva.

Dipirona (Metamizol) solo debe ser usado bajo estrecho monitoreo hemodinámico en pacientes en quienes la disminución de la presión arterial debe ser evitada, por ejemplo, en pacientes con enfermedad coronaria severa o estenosis de vasos sanguíneos cerebrales.

Se recomienda evitar altas dosis de dipirona (Metamizol) en pacientes con deterioro hepático o renal, debido a que su índice de eliminación es reducido en estos pacientes.

Isometeptoeno ha sido asociado con ataques de porfiria, no debe ser administrado en pacientes porfíricos.

Otras reacciones cutáneas y mucosas

Además de las manifestaciones cutáneas y mucosas de las reacciones anafilácticas / anafilactoides mencionadas arriba, pueden presentarse ocasionalmente erupciones medicamentosas fijas, raramente exantema, y en casos aislados síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell.

Reacciones hematológicas

Raramente leucopenia y en casos muy raros agranulocitosis o trombocitopenia. En pacientes que reciben terapia antibiótica los signos de agranulocitosis pueden ser mínimos.

Otras reacciones

En casos muy raros, especialmente en pacientes con una historia de enfermedades renales, puede presentarse un empeoramiento agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos puede ocurrir con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede ocurrir nefritis intersticial aguda.

Contiene metabisulfito, el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes asmáticos.

Embarazo y lactancia

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dipirona (Metamizol) cruza la placenta. No hay evidencia de que el medicamento sea dañino para el feto: la dipirona (Metamizol) no demostró efectos teratogénicos en ratas y conejos, y la fetotoxicidad sólo se observó con niveles de dosis altas que fueron tóxicas para la madre. Sin embargo, no hay suficientes datos clínicos sobre el uso de dipirona (Metamizol) durante el embarazo.

Se recomienda, por lo tanto, que no se use dipirona (Metamizol) durante los primeros tres meses de embarazo y que sólo se use después de los tres meses después de que el médico sopesa cuidadosamente el beneficio y el riesgo potencial con su uso.

Sin embargo, dipirona (Metamizol) debe evitarse durante los últimos tres meses de embarazo debido a que, aunque la dipirona (Metamizol) sólo es un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no pueden descartarse la posibilidad de cierre prematuro del ductus arterioso y además se puede presentar complicaciones perinatales debidas a deterioro de la agregación plaquetaria tanto de la madre como del neonato.

Los metabolitos de dipirona (Metamizol) son excretados en la leche materna. La lactancia debe evitarse durante la administración de dipirona (Metamizol) y durante las 48 horas siguientes.

Conducción de vehículos o realización de otras tareas riesgosas

Para el rango de dosificación recomendado, no se conoce efecto adverso sobre la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, al menos para las dosis mayores, debe tenerse en cuenta que puede deteriorarse la capacidad para concentración y reacción, constituyendo un riesgo en actividades en las cuales estas habilidades son de especial importancia (ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria), especialmente cuando se ha consumido alcohol.

Nuevas interacciones:

La adición de dipirona (Metamizol) a metotrexate puede incrementar la hematotoxicidad del metotrexate particularmente en pacientes ancianos, por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

Metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico de baja dosis para cardioprotección.

Efecto sobre sustratos de CYP2B6

Metamizol es un inductor débil de CYP2B6.

La co-administración de metamizol con sustratos de CYP2B6 como bupropion y efavirenz puede causar una reducción en las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran concomitantemente metamizol y sustratos de CYP2B6.

Nuevas reacciones adversas:

ALTERACIONES CARDÍACAS

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Síndrome de Kounis.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Dipirona (Metamizol) puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas / anafilactoides las cuales pueden ser severas y peligrosas para la vida, incluso a veces fatales. Pueden presentarse aún si dipirona (Metamizol) ha sido usada en muchas oportunidades anteriores sin complicación alguna.

Todas las formulaciones:

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos y de las mucosas (como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y —menos frecuentemente— malestares gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden progresar hasta las formas severas con urticaria generalizada, angioedema severo (que involucre incluso a la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión arterial (precedida algunas veces por un incremento en la presión arterial) y choque circulatorio.

En los pacientes con síndrome asmático secundario a analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

ALTERACIONES CUTÁNEAS Y SUBCUTÁNEAS

Además de las manifestaciones cutáneas y en mucosas de las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas, pueden ocurrir ocasionalmente erupciones medicamentosas fijas, raras veces exantema, y en casos aislados síndromes de Stevens-Johnson o de Lyell.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y, trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún si dipirona (Metamizol) ha sido usada previamente en muchas oportunidades sin complicación alguna. Los signos típicos de la agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngea, anorrectal, genital), ardor en la garganta y fiebre (aún fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica pueden ser mínimos los signos típicos de la agranulocitosis. La velocidad de sedimentación eritrocítica se aumenta significativamente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es mínimo o ausente.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y a la aparición de petequias en la piel y en las membranas mucosas.

ALTERACIONES VASCULARES:

Reacciones hipotensivas aisladas:

ALTERACIONES RENALES Y URINARIAS:

En muy raras ocasiones, especialmente en los pacientes con historia de enfermedad renal, puede presentarse un deterioro agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

Algunas veces, una coloración roja ha sido observada en la orina. Esto puede deberse a un metabolito presente en baja concentración: ácido rubazónico.

Finalmente, la Sala considera que, se debe ajustar la información para prescripción: **CO_CAF30MG-ML ISOMET50MG-ML META300MGML_SLN ORAL GOTAS_PI_L** Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021 e información para paciente: **CO_CAF30MG-ML ISOMET50MG-ML META300MGML_SLN ORAL GOTAS_PIL_L** Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021, al presente concepto.

3.1.9.2 MIGRINON® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20005954
Radicado : 20201163455 / 20211270552
Fecha : 03/12/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S. A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta cubierta con película (tableta recubierta) contiene dipirona (metamizol sódico) ep 100% 300.00000 mg, isometepteno mucato usp 100% 30.00000 mg, cafeína anhidra usp 100% 30.00000 mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico, antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diferentes tipos de dolor de cabeza y dolor tipo cólico.

Contraindicaciones:

Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, migrinon® tabletas debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas. Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a los demás componentes de la fórmula del producto. Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa. El uso de migrinon® tabletas se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica. El uso de migrinon® tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años. 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,

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indometacina o naproxeno pacientes con porfiria. 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. Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable. Úlcera péptica insuficiencia hepática o renal grave.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2021014928 allegada por el interesado, en la cual solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de dosificación
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Información para prescripción: CO_MIGRINON CAF30 ISOME30 METAM300MG_TAB_PI_L Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Nueva dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas

Nueva dosificación:

Grageas: 1-2 tabletas cada 6 horas.

En pacientes con insuficiencia de la función hepática o renal, se recomienda evitar altas dosis de dipirona (Metamizol), ya que su tasa de eliminación se reduce en estos pacientes. En pacientes ancianos y pacientes con poca salud, se deben tener en cuenta las funciones renal y hepática.

Se debe administrar en niños a partir de 12 años.

Nuevas contraindicaciones:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona (Metamizol) o a otras pirazolonas o pirazolidinas (ej.: isopropilaminofenazona, propifenazona, oxifenbutazona, fenazona, propifenazona o fenilbutazona), a la cafeína, al isometepteno o a cualquiera 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.**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

• Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato- deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

• Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).

• El uso de Dipirona 300 mg + Isometepto clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.

• Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

• Primer y tercer trimestre de embarazo.

• Lactancia.

• Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.

• Úlcera péptica.

• Insuficiencia hepática o renal grave.

• Glaucoma, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

• Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepto puede causar, Dipirona 300 mg + Isometepto clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.

Para niños menores de 12 años se recomienda utilizar la presentación de solución oral de Isometepto, dipirona (Metamizol), Cafeína que permita una adecuada posología y facilite la administración.

Nuevas advertencias y precauciones:

La agranulocitosis inducida por dipirona (Metamizol) es un accidente de origen inmunoalérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

La dipirona (Metamizol) debe administrarse bajo estricta prescripción médica.

El uso intrahospitalario de dipirona (Metamizol) requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

Dipirona 300 mg + Isometepto clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg debe administrarse solamente bajo supervisión médica en niños.

Dipirona (Metamizol) debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

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 (Metamizol) 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.

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia (<1500 neutrófilos/ mm^3) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Poblaciones especiales

La dosis debe reducirse en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con reducción aclaramiento de creatinina, ya que la eliminación de los productos metabólicos del metamizol puede prolongarse.

Insuficiencia hepática y renal

Como la tasa de eliminación se reduce cuando la función renal o hepática está alterada, deben evitarse dosis altas múltiples. No es necesario reducir la dosis cuando se usa solo por un período breve. Hasta la fecha la experiencia es insuficiente con el uso a largo plazo de metamizol en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas para hacer recomendaciones posológicas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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 (Metamizol) durante un periodo superior a una semana.

Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo, pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona (Metamizol) bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona (Metamizol).

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, dipirona (Metamizol), Cafeína en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Dipirona (Metamizol), presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ocasionalmente, dipirona (Metamizol) puede causar reacciones anafilácticas/anafilactoides, las cuales en casos muy raros pueden ser severas o amenazar la vida y pueden ocurrir después que dipirona (Metamizol) ha sido usado previamente en muchas ocasiones sin complicaciones.

Las reacciones anafilácticas / anafilactoides a estos medicamentos pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona (Metamizol) u horas más tarde, sin embargo, la reacción habitualmente ocurre en la primera hora después de la administración.

Específicamente, las reacciones anafilácticas / anafilactoides leves se manifiestan con síntomas cutáneos y mucosos (como por ejemplo prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y con menor frecuencia complicaciones gastrointestinales.

Las reacciones leves pueden llegar a ser severas con urticaria generalizada, angioedema severo (implica incluso la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, disminución de la presión arterial (algunas veces precedido por una elevación de la presión arterial), y choque circulatorio.

En el síndrome de asma en pacientes con intolerancia a los analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques asmáticos.

Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona (Metamizol), también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

Antes de que dipirona (Metamizol) sea administrado, el paciente debe ser interrogado específicamente. En pacientes que se encuentran con un riesgo especial para reacciones anafilactoides, dipirona (Metamizol) debe ser usado solo después de evaluar cuidadosamente los posibles riesgos contra los beneficios esperados. Si dipirona (Metamizol) es administrado en tales circunstancias, se requiere una supervisión médica estricta y disponibilidad de facilidades para un tratamiento de emergencia inmediato.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (Metamizol) (E.g. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

El riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con dipirona (Metamizol) 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. tartrazina) y/o conservantes (E.g. benzoatos)
- Intolerancia al alcohol

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.

Pancitopenia: En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

Shock anafiláctico: Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos.

Reacciones cutáneas severas: Las reacciones cutáneas potencialmente mortales Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrolisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportadas con el uso de dipirona (Metamizol). Si signos o síntomas de SSJ y NET (como erupción cutánea progresiva, a menudo con ampollas o lesión en mucosas) se desarrollan, el tratamiento con dipirona (Metamizol) debe ser discontinuado inmediatamente y no se debe reiniciar en ningún momento.

Los pacientes deben ser avisados de los signos y síntomas y las reacciones dérmicas deben ser monitoreadas de cerca. Particularmente durante las primeras semanas del tratamiento.

Dipirona (Metamizol) 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:

- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad o insuficiencia circulatorias incipiente (E.g. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).
- Pacientes con fiebre alta.
- La administración de Dipirona 300 mg + Isometepteno clorhidrato 50 mg + Cafeína 30 mg en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Reacciones hipotensivas aisladas:

Se recomienda cautela en pacientes cuya presión arterial sistólica esté por debajo de 100 mmHg o cuya función circulatoria no sea constante (por ejemplo, circulación debilitada asociada a infarto de miocardio, lesiones múltiples o choque circulatorio reciente).

La administración de dipirona (Metamizol) puede causar reacciones hipotensivas aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoides); estas reacciones son posiblemente dosis-dependiente y son más probables que ocurran seguidas a una administración parenteral. En casos raros, estas reacciones pueden causar una caída crítica de la presión sanguínea. Para evitar reacciones hipotensivas severas de esta clase:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Debe realizarse estabilización hemodinámica en pacientes con hipotensión preexistente, con depleción de volumen o deshidratación, o con inestabilidad circulatoria o con falla circulatoria incipiente.
- Se debe tener cuidado en pacientes con fiebre alta.

En tales pacientes, la indicación para dipirona (Metamizol) debe ser establecida con particular cuidado y, si dipirona (Metamizol) es administrado en tales circunstancias, se requiere supervisión médica estricta. Puede ser necesario tomar medidas preventivas (estabilización hemodinámica) para reducir el riesgo de una reacción hipotensiva.

Dipirona (Metamizol) solo debe ser usado bajo estrecho monitoreo hemodinámico en pacientes en quienes la disminución de la presión arterial debe ser evitada, por ejemplo, en pacientes con enfermedad coronaria severa o estenosis de vasos sanguíneos cerebrales.

Se recomienda evitar altas dosis de dipirona (Metamizol) en pacientes con deterioro hepático o renal, debido a que su índice de eliminación es reducido en estos pacientes.

Isometepteno ha sido asociado con ataques de porfiria, no debe ser administrado en pacientes porfíricos.

Otras reacciones cutáneas y mucosas

Además de las manifestaciones cutáneas y mucosas de las reacciones anafilácticas / anafilactoides mencionadas arriba, pueden presentarse ocasionalmente erupciones medicamentosas fijas, raramente exantema, y en casos aislados síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell.

Reacciones hematológicas

Raramente leucopenia y en casos muy raros agranulocitosis o trombocitopenia. En pacientes que reciben terapia antibiótica los signos de agranulocitosis pueden ser mínimos.

Otras reacciones

En casos muy raros, especialmente en pacientes con una historia de enfermedades renales, puede presentarse un empeoramiento agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos puede ocurrir con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede ocurrir nefritis intersticial aguda.

Contiene metabisulfito, el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes asmáticos.

Embarazo y lactancia

Dipirona (Metamizol) cruza la placenta. No hay evidencia de que el medicamento sea dañino para el feto: la dipirona (Metamizol) no demostró efectos teratogénicos en ratas y conejos, y la fetotoxicidad sólo se observó con niveles de dosis altas que fueron tóxicas para la madre. Sin embargo, no hay suficientes datos clínicos sobre el uso de dipirona (Metamizol) durante el embarazo.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda, por lo tanto, que no se use dipirona (Metamizol) durante los primeros tres meses de embarazo y que sólo se use después de los tres meses después de que el médico sopeso cuidadosamente el beneficio y el riesgo potencial con su uso.

Sin embargo, dipirona (Metamizol) debe evitarse durante los últimos tres meses de embarazo debido a que, aunque la dipirona (Metamizol) sólo es un inhibidor débil de la síntesis de las prostaglandinas, no pueden descartarse la posibilidad de cierre prematuro del ductus arterioso y además se puede presentar complicaciones perinatales debidas a deterioro de la agregación plaquetaria tanto de la madre como del neonato.

Los metabolitos de dipirona (Metamizol) son excretados en la leche materna. La lactancia debe evitarse durante la administración de dipirona (Metamizol) y durante las 48 horas siguientes.

Conducción de vehículos o realización de otras tareas riesgosas

Para el rango de dosificación recomendado, no se conoce efecto adverso sobre la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, al menos para las dosis mayores, debe tenerse en cuenta que puede deteriorarse la capacidad para concentración y reacción, constituyendo un riesgo en actividades en las cuales estas habilidades son de especial importancia (ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria), especialmente cuando se ha consumido alcohol.

Nuevas interacciones:

La adición de dipirona (Metamizol) a metrotexate puede incrementar la hematotoxicidad del metrotexate particularmente en pacientes ancianos, por lo tanto, esta combinación debe evitarse.

Dipirona (Metamizol) puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico de baja dosis para cardioprotección.

Efecto sobre sustratos de CYP2B6

Dipirona (Metamizol) es un inductor débil de CYP2B6.

La co-administración de dipirona (Metamizol) con sustratos de CYP2B6 como bupropion y efavirenz puede causar una reducción en las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran concomitantemente metamizol y sustratos de CYP2B6.

Nuevas reacciones adversas:

ALTERACIONES CARDÍACAS

Síndrome de Kounis.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Dipirona (Metamizol) puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas / anafilactoides las cuales pueden ser severas y peligrosas para la vida, incluso a veces

fatales. Pueden presentarse aún si dipirona (Metamizol) ha sido usada en muchas oportunidades anteriores sin complicación alguna.

Tabletas:

Tales reacciones medicamentosas pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona (Metamizol) u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Todas las formulaciones:

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos y de las mucosas (como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y —menos frecuentemente— malestares gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden progresar hasta las formas severas con urticaria generalizada, angioedema severo (que involucre incluso a la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión arterial (precedida algunas veces por un incremento en la presión arterial) y choque circulatorio.

En los pacientes con síndrome asmático secundario a analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

ALTERACIONES CUTÁNEAS Y SUBCUTÁNEAS

Además de las manifestaciones cutáneas y en mucosas de las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas, pueden ocurrir ocasionalmente erupciones medicamentosas fijas, raras veces exantema, y en casos aislados síndromes de Stevens-Johnson o de Lyell.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y, trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún si dipirona (Metamizol) ha sido usada previamente en muchas oportunidades sin complicación alguna. Los signos típicos de la agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngea, anorrectal, genital), ardor en la garganta y fiebre (aún fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica pueden ser mínimos los signos típicos de la agranulocitosis. La velocidad de sedimentación eritrocítica se aumenta significativamente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es mínimo o ausente.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y a la aparición de petequias en la piel y en las membranas mucosas.

ALTERACIONES VASCULARES:

Reacciones hipotensivas aisladas:

Tabletas:

Ocasionalmente, después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial.

ALTERACIONES RENALES Y URINARIAS:

En muy raras ocasiones, especialmente en los pacientes con historia de enfermedad renal, puede presentarse un deterioro agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

Algunas veces, una coloración roja ha sido observada en la orina. Esto puede deberse a un metabolito presente en baja concentración: ácido rubazónico.

Finalmente, la Sala considera que, se debe ajustar la información para prescripción: CO_MIGRINON CAF30 ISOME30 METAM300MG_TAB_PI_L Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021, al presente concepto.

**3.1.9.3 ZYVOXID® 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE
ZYVOXID 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19907394 / 19909516
Radicado : 20211021571 / 20211021573 / 20221067128 / 20221069776 / 20221257626 / 20221254676
Fecha : 05/12/2022 / 09/12/2022
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 600 mg de linezolid
- Cada mL contiene 2 mg de linezolid

Forma farmacéutica:

- Tabletas
- Solución para inyección

Indicaciones

Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteriemia concurrentes como: neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial. Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por *staphylococcus aureus* resistente y sensibles a meticilina, infecciones por enterococcus resistentes a vancomicina.

Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno Gram negativo. Puede ser utilizado en niños.

Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El linezolid está contraindicado en pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al linezolid o a cualquiera de los demás componentes del producto.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Linezolid no debe usarse en pacientes que toman cualquier producto medicinal que inhiba la monoaminoxidasa a o b (p. Ej., fenelzina, isocarboxazida) ni en las dos semanas siguientes al uso de estos productos medicinales.

Interacciones potenciales que causan aumento de la presión sanguínea a menos que los pacientes estén vigilados para detectar posibles aumentos de la presión sanguínea, linezolid no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis, y/o en pacientes que usen cualquiera de los tipos siguientes de medicamentos: simpatomiméticos de acción directa o indirecta (p. Ej., pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (p. Ej., epinefrina, norepinefrina), dopaminérgicos (p. Ej., dopamina, dobutamina)

Interacciones serotoninérgicas potenciales a menos que los pacientes se mantengan bajo observación cuidadosa para detectar signos y/o síntomas del síndrome por serotonina, linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o a pacientes que estén tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ para serotonina (triptanos), meperidina o buspirona.

Advertencias y precauciones:

Con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

En algunos pacientes que recibieron linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia.

Se debe considerar la vigilancia con cuadro hemático completo en los pacientes que corren un alto riesgo de hemorragia, que tienen mielosupresión preexistente, que reciben medicaciones concomitantes que pueden reducir los niveles de hemoglobina o el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

Se ha informado de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, el linezolid incluido, con una gravedad que puede variar de leve a potencialmente mortal.

La diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (dcd) ha sido informada con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluido el linezolid, con una gravedad que puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual conduce a un crecimiento excesivo del *Clostridium difficile*.

El *C. Difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de dcd. Las cepas de *C. Difficile* que producen hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar el diagnóstico de dcd en cualquier paciente que presente diarrea luego del uso de un antibiótico. Se debe hacer una historia clínica detallada porque se ha

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

informado de la aparición de dard hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha informado de casos de neuropatía periférica y neuropatía óptica en pacientes tratados con linezolid, sobre todo aquellos pacientes tratados por un tiempo más largo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que avanzaron hasta la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante periodos prolongados que superaron la duración máxima recomendada.

Si sobrevienen síntomas de trastornos visuales, como cambios de la agudeza visual, cambios en la visión del color, visión borrosa, o defecto del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos los pacientes que toman linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía periférica u óptica, se deberá evaluar la continuación del uso de linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

Se ha informado de acidosis láctica con el uso del linezolid. Los pacientes que presentan náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicada o un nivel bajo de bicarbonato mientras que reciben linezolid deben recibir atención médica inmediata.

Se han mencionado casos de convulsiones en unas pocas ocasiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos, se informó de antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para trastornos convulsivos.

Se han producido informes espontáneos de síndrome de la serotonina asociado con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (isrs).

Cuando la administración concomitante de zyvox y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome de la serotonina como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si ocurren signos o síntomas el médico debe considerar suspender bien sea uno o los dos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de discontinuación.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de rifampicina con linezolid produjo un descenso del 21% en la c_{max} de linezolid y un decremento del 32% en el auc de linezolid (véase sección 4.5). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos gram-negativos y no está indicado para el tratamiento de las infecciones Gram-negativas. Terapia gramnegativa específica es requerida si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado. Linezolid debe ser utilizado con especial precaución en pacientes en alto riesgo de infecciones sistémicas que pueden llegar a ser fatales, tal como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres venosos en las unidades de cuidado intensivo. Linezolid no es aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

La administración de linezolid en ausencia de una infección bacteriana demostrada, no proporciona beneficios al paciente, y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antimicrobianos.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio clínico en infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter por gram-positivas

Un estudio clínico abierto, aleatorizado, fue realizado en pacientes adultos con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter por grampositivos, comparando linezolid (600 mg cada 12h iv/vía oral) con vancomicina 1 g iv cada 12h u oxacilina 2 g iv cada 6h/dicloxacilina 500 mg vo cada 6h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para linezolid y el medicamento de comparación, respectivamente. Basado en los resultados de una regresión logística, la proporción de la probabilidad estimada (odds ratio) es de 1,426 [95%ci 0,970, 2,098]. Mientras que la causalidad no ha sido establecida, esta desproporción observada ocurrió principalmente en los pacientes tratados con linezolid en quienes las infecciones fueron causadas por cualquier patógeno gram-negativos, la mezcla de patógenos gram-negativos y gram-positivos, o cuando no se identificó ningún patógeno al inicio (línea de base). Los pacientes asignados al azar para recibir linezolid que tenían solamente una infección grampositiva al inicio, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia grampositiva, presentaron una tasa de supervivencia similar al del agente comparativo.

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:

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión IPP e inserto basados en CDSv13.0_14Feb2022_v2
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones adversas

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

- Dosificación
- Nuevas Precauciones y Advertencias
- Nueva Reacciones adversas
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión IPP e inserto basados en CDSv13.0_14Feb2022_v2

DOSIFICACIÓN

Los pacientes en quienes la terapia se inicia con linezolid en inyección, se pueden cambiar a linezolid en tabletas sin necesidad de ajustar la dosificación.

Tabla 1. Recomendaciones de dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteriemia concurrente		

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteriemia concurrente	600 mg IV u oral* cada 12 horas	10 a 14
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, incluida la bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la bacteriemia concurrente	600 mg IV u oral* cada 12 horas	14 a 28

*Dosificación oral usando tabletas de linezolid o suspensión oral

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para los niños (desde el nacimiento* hasta los 11 años de edad)

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteremia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina, y las que tienen bacteremia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	14 a 28

* Los recién nacidos prematuros menores de 7 días de edad (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen valores más bajos de depuración sistémica del linezolid y valores más grandes de ABC que muchos recién nacidos a término y bebés mayores. Hacia los 7 días de edad, los valores de depuración del linezolid y ABC son similares a los de los recién nacidos a término y bebés mayores.

† Dosificación oral usando linezolid en tabletas

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. La seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra por períodos superiores a 28 días no se han establecido.

Pacientes ancianos: No se necesita hacer ajustes en la dosificación

Pacientes con insuficiencia renal: No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, Depuración de Creatinina, CLCR < 30 mL/min): No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal grave, se debe usar con especial precaución linezolid en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que cerca de 30% de la dosis de linezolid se remueve durante 3 horas de hemodiálisis, el linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios del linezolid se remueven hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada.

En consecuencia, se deberá usar el linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hasta la fecha no hay experiencia con la administración del linezolid en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternos de la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Sin embargo, la información clínica es limitada y se recomienda usar el linezolid en estos pacientes sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

En algunos pacientes que recibieron linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Puede ocurrir trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se debe considerar la vigilancia con cuadro hemático completo en los pacientes que corren un alto riesgo de hemorragia, que tienen mielosupresión preexistente, que tienen insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada a grave, que reciben medicaciones concomitantes que pueden reducir los niveles de hemoglobina o el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

Se ha informado de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, el linezolid incluido, con una gravedad que puede variar de leve a potencialmente mortal.

La diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (DACD) ha sido informada con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluido el linezolid, con una gravedad que puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual conduce a un crecimiento excesivo del *Clostridium difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar el diagnóstico de DACD en cualquier paciente que presente diarrea luego del uso de un antibiótico. Se debe hacer una historia clínica detallada porque se ha informado de la aparición de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha informado de casos de neuropatía periférica y neuropatía óptica en pacientes tratados con linezolid, sobre todo aquellos pacientes tratados por un tiempo más largo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que avanzaron hasta la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante periodos prolongados que superaron la duración máxima recomendada.

Si sobrevienen síntomas de trastornos visuales, como cambios de la agudeza visual,

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cambios en la visión del color, visión borrosa, o defecto del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos los pacientes que toman linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía periférica u óptica, se deberá evaluar la continuación del uso de linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

Se ha informado de acidosis láctica con el uso del linezolid. Los pacientes que presentan náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicada o un nivel bajo de bicarbonato mientras que reciben linezolid deben recibir atención médica inmediata.

Se han mencionado casos de convulsiones en unas pocas ocasiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos, se informó de antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para trastornos convulsivos. Se han producido informes espontáneos de síndrome de la serotonina asociado con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y opioides.

Cuando la administración concomitante de ZYVOX y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome de la serotonina como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si ocurren signos o síntomas, el médico debe considerar suspender bien sea uno o los dos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de discontinuación.

Se ha observado hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés) en algunos pacientes tratados con linezolid. Se recomienda que los niveles séricos de sodio se controlen regularmente en los ancianos, en los pacientes que toman diuréticos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de rifampicina con linezolid produjo un descenso del 21% en la Cmax de linezolid y un decremento del 32% en el ABC de linezolid. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicado para el tratamiento de las infecciones Gram-negativas. Terapia Gramnegativa específica es requerida si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado. Linezolid debe ser utilizado con especial precaución en pacientes en alto riesgo de infecciones sistémicas que pueden llegar a ser fatales, tal como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres venosos en las unidades de cuidado intensivo. Linezolid no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

La administración de linezolid en ausencia de una infección bacteriana demostrada, es poco probable que proporcione beneficios al paciente, y aumenta el riesgo de desarrollar

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bacterias resistentes a los antimicrobianos.

Estudio Clínico en Infecciones del Torrente Sanguíneo Relacionadas con el Catéter Por Gram-Positivas Un estudio clínico abierto, aleatorizado, fue realizado en pacientes adultos con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter por Grampositivos, comparando linezolid (600 mg cada 12h IV/Via Oral) con vancomicina 1 g IV cada 12h u oxacilina 2 g IV cada 6h/dicloxacilina 500 mg VO cada 6h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para linezolid y el medicamento de comparación, respectivamente. Basado en los resultados de una regresión logística, la proporción de la probabilidad estimada (odds ratio) es de 1,426 [95%CI 0,970, 2,098]. Mientas que la causalidad no ha sido establecida, esta desproporción observada ocurrió principalmente en los pacientes tratados con linezolid en quienes las infecciones fueron causadas por cualquier patógeno Gram-negativo, la mezcla de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o cuando no se identificó ningún patógeno al inicio (línea de base). Los pacientes asignados al azar para recibir linezolid que tenían solamente una infección Grampositiva al inicio, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Grampositiva, presentaron una tasa de supervivencia similar al del agente comparativo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con linezolid no mostraron evidencia de efectos teratogénicos. Se observó toxicidad fetal leve en ratones únicamente en niveles de dosis tóxicas para las madres. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó por disminución del peso corporal fetal y menor osificación de las estérnebras (lo cual se ve a menudo en asociación con la disminución del peso corporal). En ratas se observó menor supervivencia de los cachorros y retardos leves de la maduración. Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible y relacionado con la dosis sobre las pérdidas dadas antes a la implantación.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por esta razón, el linezolid se usará durante embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto. El linezolid disminuye la fertilidad de las ratas macho.

El linezolid pasó a la leche materna de ratas lactantes de laboratorio. Sin embargo, no se sabe si el linezolid se excreta por la leche humana. En consecuencia, se debe tener precaución cuando se administra linezolid a mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No se ha hecho una evaluación sistemática del efecto del linezolid sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de mareos o síntomas de discapacidad visual mientras reciben linezolid y se les debe recomendar que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se produce cualquiera de estos síntomas.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La siguiente tabla proporciona una lista de reacciones adversas a medicamentos con frecuencia basada en datos de todas las causales de estudios clínicos que incluyeron a más de 2000 pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas de linezolid durante un máximo de 28 días.

Los más reportados fueron diarrea (8,4%), dolor de cabeza (6,5%), náuseas (6,3%) y vómitos (4,0%). Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor del 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento porque experimentaron un evento adverso relacionado con el medicamento.

Las reacciones adversas adicionales notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización se incluyen en la tabla con la categoría de frecuencia "No conocida", ya que la frecuencia real no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Se han observado y notificado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistema	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 $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado de los disponibles datos)
Infecciones e infestaciones.	candidiasis oral, candidiasis vaginal, candidiasis, infecciones fúngicas	vaginitis	Colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia *	Leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia *, eosinofilia	Pancitopenia *		anemia sideroblástica *, mielosupresión
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxis*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		hiponatremia			Acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, alteración del gusto (sabor)	Convulsiones *, neuropatía periférica *, hipoestesia,			Síndrome serotoninérgico**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistema	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	Muy Raro < 1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado de los disponibles datos)
	metálico), mareo	parestesia			neuropatía periférica*
Trastornos oculares		Visión borrosa*	Cambios en el campo visual *		neuropatía óptica*, neuritis óptica*, pérdida de visión*, cambios en la agudeza visual*, cambios en la visión de color*
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus			
Trastornos cardíacos		Arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Ataques isquémicos transitorios flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, sequedad bucal, glositis, heces blandas, estomatitis, decoloración o trastorno de la lengua	Decoloración superficial de los dientes		
Trastornos hepatobiliares	prueba de función hepática anormal; aumento de AST, ALT o fosfatasa alcalina	Incremento de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción	urticaria, dermatitis, diaforesis			trastornos ampollosos como los descritos como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
Trastornos renales y urinarios	Incremento BUN	Falla renal, aumento de la creatinina, poliuria			
Trastornos del Sistema reproductor y mamaria		Trastorno vulvovaginal			
Trastornos generales y del sitio de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en el sitio de la inyección, aumento en la sed			
Investigaciones	Química Aumento de LDH.	Química Aumento de sodio o calcio.			

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistema	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	Muy Raro < 1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado de los disponibles datos)
	creatina quinasa, lipasa, amilasa o glucosa sin ayuno. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato. <u>Hematología</u> Aumento de neutrófilos o eosinófilos. Disminución de la hemoglobina, el hematocrito o el recuento de glóbulos rojos. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o glóbulos blancos.	Disminución de la glucosa sin ayuno. Cloruro aumentado o disminuido. <u>Hematología</u> Aumento del recuento de reticulocitos. Disminución de neutrófilos.			

* Ver sección 4.4.

** Ver secciones 4.3 y 4.5

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.4 LEVOFLOXACINA SANDOZ® 500 MG TABLETAS CON PELICULA

Expediente : 19996540
 Radicado : 20211059981 / 20221235108
 Fecha : 10/11/2022
 Interesado : SANDOZ GMBH / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de levofloxacino

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2022006696 allegada por el interesado, en la cual solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Inserto para el usuario versión: Enero de 2021 (CDS 05)

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

- **Dosificación**
- **Inserto para el usuario, versión: Enero de 2021 (CDS 05)**

Acta No. 16 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

DOSIFICACIÓN

Levofloxacin tabletas debe ser tomada una o dos veces al día.

La dosificación depende del tipo y severidad de la infección y la sensibilidad de las bacterias.

Levofloxacin debe tragarse entera con cantidad suficiente de líquido. Las tabletas pueden ser divididas por la línea ranurada para adaptar la dosificación.

Levofloxacin tabletas debe tomarse por lo menos dos horas antes o después de la toma de sales de hierro, antiácidos (medicamentos reductores de la acidez) y sucralfato (contra la úlcera gástrica).

Dosificación en pacientes con función renal normal

Indicación	Régimen de dosis diaria (de acuerdo con la gravedad)	Duración del tratamiento (de acuerdo con la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 - 14 días
Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Infecciones complicadas del aparato urinario	500 mg una vez al día	7 - 14 días
Cistitis no complicada	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	500 mg una vez o dos veces al día	7 - 14 días

Función renal deteriorada:

Es necesario ajustar la dosis. Usted debe seguir las instrucciones de su doctor.

Pacientes Mayores:

No es necesario ajustar la dosis. Usted debe seguir las instrucciones de su doctor.

Función hepática deteriorada:

No es necesario ajustar la dosis. Usted debe seguir las instrucciones de su doctor.

Niños:

Levofloxacin tabletas no se debe dar a los niños y adolescentes en edad de crecimiento. Levofloxacin no debe ser dada a niños menores de 18 años.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Siempre tome Levofloxacin exactamente como su doctor le ha dicho. Usted debe verificar con su doctor o farmacéutico si usted no está seguro.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión: Enero de 2021 (CDS 05)

3.1.9.5 PARACETAMOL 10 MG/ ML SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20141985
Radicado : 20221279714
Fecha : 30/12/2022
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de paracetamol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado en: tratamiento rápido de dolor moderado, especialmente luego de una cirugía, en el tratamiento rápido de la fiebre, cuando por una necesidad se justifica clínicamente la administración intravenosa para tratar dolor y/o hipertermia, y/o cuando las demás vías de administración no son posibles.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, propacetamol hidrocloreto (profármaco del paracetamol) o a cualquiera de sus excipientes. Insuficiencia hepatocelular grave.

Precauciones y advertencias: se recomienda el uso de un adecuado tratamiento analgésico oral tan pronto como la vía de administración sea posible. Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros productos medicinales administrados no contienen paracetamol o el clorhidrato de propacetamol. Las dosis superiores a las recomendadas implican un riesgo de daño hepático grave. Los signos clínicos y síntomas de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) generalmente no se observan hasta dentro de dos días y hasta un máximo de 4-6 días, después de la administración. El tratamiento con antídoto debe administrarse tan pronto como sea posible. El paracetamol debe utilizarse con especial precaución en las siguientes circunstancias: * la insuficiencia hepatocelular (child-pugh menor o igual a 9) o síndrome de gilbert meulengracht (ictericia familiar no hemolítica) * la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml / min). * el abuso crónico de alcohol * la desnutrición crónica (baja de las reservas de glutatión hepático) * en pacientes que sufren de un origen genético del g-6-pd (favismo) la aparición de una anemia hemolítica es posible debido a la asignación reducida de glutatión tras la administración de paracetamol. * deshidratación efectos sobre las pruebas de laboratorio. El paracetamol puede interferir con los análisis de ácido úrico con ácido fosfotúngstico y las pruebas de azúcar en la sangre con glucosa oxidasa-peroxidasa.

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. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión M080671/00 CO allegado mediante radicado No. 20221279714

Nueva dosificación:

Cómo usar Paracetamol

Este producto se administra por vía intravenosa.

Paracetamol Kabi será administrado por su médico.

Se administra mediante un gotero (perfusión). El vial de 100 mL está restringido a adultos, adolescentes y niños que pesan más de 33 kg (aproximadamente 11 años).

El vial de 50 mL está restringido a recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 33 kg. Es necesario realizar una supervisión cuidadosa antes de finalizar la perfusión, para evitar la entrada de aire en la vena.

Dosificación

Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria (teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)
Recién nacidos prematuros	No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros.	
Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg.	7,5 mg de Paracetamol por Kg de peso, es decir, 0,75 mL de solución de Paracetamol solución inyectable por Kg de peso.	- Hasta cuatro veces al día. - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración. - La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg por Kilogramo de peso.
Niños y Adolescentes que pesan más de 10 Kg y menos de 50 Kg.	10 mg de Paracetamol por Kilogramo de peso, es decir 1,0 mL de solución por Kg de peso.	Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la dosis total por día puede ser hasta de 60 mg/Kg, sin superar la misma con una dosis por toma no superior a 10 mg/Kg.
Adultos que pesan más de 50 kg.	500 mg de Paracetamol por cada toma.	- El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal grave

Cuando se administra Paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), se recomienda aumentar el intervalo mínimo entre cada administración y reducir la dosis total diaria.

Forma de administración

Paracetamol solución se administra por infusión (a través de un gotero) en su vena durante unos 15 minutos. Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

Si estima que la acción de Paracetamol Kabi es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

Nuevas contraindicaciones

Antes de usar Paracetamol

No utilice Paracetamol

- Si usted tiene alergia (hipersensibilidad) al paracetamol o a alguno de los demás componentes de Paracetamol.
- Si usted tiene alergia (hipersensibilidad) al propacetamol (otro analgésico para perfusión y precursor de paracetamol).
- Si usted tiene una enfermedad grave del hígado

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda el uso de un adecuado tratamiento analgésico oral tan pronto como la vía de administración sea posible.

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros productos medicinales administrados no contienen paracetamol o el clorhidrato de propacetamol.

Las dosis superiores a las recomendadas implican un riesgo de daño hepático grave. Los signos clínicos y síntomas de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) generalmente no se observan hasta dentro de dos días y hasta un máximo de 4 – 6 días, después de la administración.

El tratamiento con antídoto debe administrarse tan pronto como sea posible.

El paracetamol debe utilizarse con especial precaución en las siguientes circunstancias:

- La insuficiencia hepatocelular (Child-Pugh ≤ 9).
- Síndrome de Gilbert Meulengracht (ictericia familiar no hemolítica).
- La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min).
- El abuso crónico de alcohol.
- La desnutrición crónica (baja de las reservas de glutatión hepático).
- En pacientes que sufren de un origen genético del G-6-PD (favismo) la aparición de una anemia hemolítica es posible debido a la asignación reducida de glutatión tras la administración de paracetamol.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Deshidratación.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio: El paracetamol puede interferir con los análisis de ácido úrico con ácido fosfotúngstico y las pruebas de azúcar en la sangre con glucosa oxidasa peroxidasa.

Nuevas reacciones adversas

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos Paracetamol puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes
Raros: afectan de 1 a 10 de cada 10000 pacientes
Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes
Desconocidos: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Raros (afectan de 1 a 10 de cada 10000 pacientes)

- Modificación de análisis de sangre (niveles anormalmente elevados de enzimas hepáticas). Si esto ocurre, consulte a su médico porque podría necesitar realizar análisis de sangre adicionales.
- Presión arterial baja (hipotensión).
- Malestar.

Muy raros (afectan menos de 1 de cada 10000 pacientes)

- Disminución de los niveles de determinadas células sanguíneas (plaquetas, determinados glóbulos blancos), ocasionando posibles hemorragias nasales o de encías e incrementando el riesgo de infecciones. Si esto ocurre, informe a su médico porque podría necesitar realizar análisis de sangre adicionales.
- Reacciones alérgicas desde simple erupción cutánea o picor hasta reacción alérgica generalizada (shock anafiláctico). Posibles síntomas incluyen hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo y sibilancias o dificultad para respirar, estrechamiento temporal de las vías respiratorias en los pulmones (broncoespasmo).
- Si considera que Paracetamol es el causante de una reacción alérgica, informe a su médico inmediatamente.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Casos aislados (se desconoce su frecuencia).

- Aumento de la velocidad del latido cardíaco (taquicardia).
- Enrojecimiento de la piel, rubefacción, prurito.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Nuevas interacciones

Si está tomando otros medicamentos:

Durante el tratamiento con Paracetamol no deben tomarse otros medicamentos que contengan paracetamol, esto deberá tenerse en cuenta para no superar la dosis diaria recomendada. Informe a su médico si está tomando otros medicamentos que contengan paracetamol.

Si usted está siendo tratado con Probenecid (medicamento utilizado para el tratamiento de la gota) su médico deberá considerar una reducción de la dosis necesaria de paracetamol ya que el probenecid incrementa los niveles de paracetamol en sangre.

La salicilamida (otro medicamento contra el dolor) puede incrementar los niveles de paracetamol en la sangre y por tanto, puede incrementarse el riesgo de sus efectos tóxicos.

La rifampicina (un antibiótico), los barbitúricos (sedantes), antidepresivos tricíclicos y medicamentos para tratar ataques epilépticos (antiepilépticos como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) pueden reducir los efectos analgésicos y antipiréticos del paracetamol y, del mismo modo que el alcohol, pueden incrementar sus efectos tóxicos en el hígado.

En caso de tomar paracetamol a la vez que cloranfenicol (un antibiótico) puede prolongarse la acción de este último.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando anticonceptivos orales porque estos pueden reducir la acción del paracetamol.

Tomando paracetamol junto con zidovudina (medicamento utilizado para el tratamiento del VIH) aumenta el riesgo de reducción del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia). Por tanto, aumenta el riesgo de infecciones.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando anticoagulantes orales (sustancias que reducen la velocidad de coagulación sanguínea).
Podrían ser necesarios más análisis para evaluar el efecto del anticoagulante.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación:

Cómo usar Paracetamol

Este producto se administra por vía intravenosa.

Paracetamol Kabi será administrado por su médico.

Se administra mediante un gotero (perfusión). El vial de 100 mL está restringido a adultos, adolescentes y niños que pesan más de 33 kg (aproximadamente 11 años).

El vial de 50 mL está restringido a recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 33 kg. Es necesario realizar una supervisión cuidadosa antes de finalizar la perfusión, para evitar la entrada de aire en la vena.

Dosificación

Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria (teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)
Recién nacidos prematuros	No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros.	
Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg.	7,5 mg de Paracetamol por Kg de peso, es decir, 0,75 mL de solución de Paracetamol solución inyectable por Kg de peso.	- Hasta cuatro veces al día. - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración. - La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg por Kilogramo de peso.
Niños y Adolescentes que pesan más de 10 Kg y menos de 50 Kg.	10 mg de Paracetamol por Kilogramo de peso, es decir 1,0 mL de solución por Kg de peso.	- Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la dosis total por día puede ser hasta de 60 mg/Kg, sin superar la misma con una dosis por toma no superior a 10 mg/Kg.
Adultos que pesan más de 50 kg.	500 mg de Paracetamol por cada toma.	- El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal grave

Cuando se administra Paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), se recomienda aumentar el intervalo mínimo entre cada administración y reducir la dosis total diaria.

Forma de administración

Paracetamol solución se administra por infusión (a través de un gotero) en su vena durante unos 15 minutos. Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración. Si estima que la acción de Paracetamol Kabi es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

Nuevas contraindicaciones

Antes de usar Paracetamol

No utilice Paracetamol

- Si usted tiene alergia (hipersensibilidad) al paracetamol o a alguno de los demás componentes de Paracetamol.
- Si usted tiene alergia (hipersensibilidad) al propacetamol (otro analgésico para perfusión y precursor de paracetamol).
- Si usted tiene una enfermedad grave del hígado

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda el uso de un adecuado tratamiento analgésico oral tan pronto como la vía de administración sea posible.

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros productos medicinales administrados no contienen paracetamol o el clorhidrato de propacetamol.

Las dosis superiores a las recomendadas implican un riesgo de daño hepático grave. Los signos clínicos y síntomas de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) generalmente no se observan hasta dentro de dos días y hasta un máximo de 4 – 6 días, después de la administración.

El tratamiento con antídoto debe administrarse tan pronto como sea posible.

El paracetamol debe utilizarse con especial precaución en las siguientes circunstancias:

- **La insuficiencia hepatocelular (Child-Pugh $\leq$ 9).**
- **Síndrome de Gilbert Meulengracht (ictericia familiar no hemolítica).**
- **La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 mL/min).**
- **El abuso crónico de alcohol.**
- **La desnutrición crónica (baja de las reservas de glutatión hepático).**
- **En pacientes que sufren de un origen genético del G-6-PD (favismo) la aparición de una anemia**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- hemolítica es posible debido a la asignación reducida de glutatión tras la administración de paracetamol.
- Deshidratación.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio: El paracetamol puede interferir con los análisis de ácido úrico con ácido fosfotúngstico y las pruebas de azúcar en la sangre con glucosa oxidasaperoxidasa.

Nuevas reacciones adversas

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos Paracetamol puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes
Raros: afectan de 1 a 10 de cada 10000 pacientes
Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes
Desconocidos: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Raros (afectan de 1 a 10 de cada 10000 pacientes)

- Modificación de análisis de sangre (niveles anormalmente elevados de enzimas hepáticos). Si esto ocurre, consulte a su médico porque podría necesitar realizar análisis de sangre adicionales.
- Presión arterial baja (hipotensión).
- Malestar.

Muy raros (afectan menos de 1 de cada 10000 pacientes)

- Disminución de los niveles de determinadas células sanguíneas (plaquetas, determinados glóbulos blancos), ocasionando posibles hemorragias nasales o de encías e incrementando el riesgo de infecciones. Si esto ocurre, informe a su médico porque podría necesitar realizar análisis de sangre adicionales.
- Reacciones alérgicas desde simple erupción cutánea o picor hasta reacción alérgica generalizada (shock anafiláctico). Posibles síntomas incluyen hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo y sibilancias o dificultad para respirar, estrechamiento temporal de las vías respiratorias en los pulmones (broncoespasmo).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si considera que Paracetamol es el causante de una reacción alérgica, informe a su médico inmediatamente.

Casos aislados (se desconoce su frecuencia).

- Aumento de la velocidad del latido cardíaco (taquicardia).
- Enrojecimiento de la piel, rubefacción, prurito.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Nuevas interacciones

Si está tomando otros medicamentos:

Durante el tratamiento con Paracetamol no deben tomarse otros medicamentos que contengan paracetamol, esto deberá tenerse en cuenta para no superar la dosis diaria recomendada. Informe a su médico si está tomando otros medicamentos que contengan paracetamol.

Si usted está siendo tratado con Probenecid (medicamento utilizado para el tratamiento de la gota) su médico deberá considerar una reducción de la dosis necesaria de paracetamol ya que el probenecid incrementa los niveles de paracetamol en sangre.

La salicilamida (otro medicamento contra el dolor) puede incrementar los niveles de paracetamol en la sangre y por tanto, puede incrementarse el riesgo de sus efectos tóxicos.

La rifampicina (un antibiótico), los barbitúricos (sedantes), antidepresivos tricíclicos y medicamentos para tratar ataques epilépticos (antiepilépticos como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) pueden reducir los efectos analgésicos y antipiréticos del paracetamol y, del mismo modo que el alcohol, pueden incrementar sus efectos tóxicos en el hígado.

En caso de tomar paracetamol a la vez que cloranfenicol (un antibiótico) puede prolongarse la acción de este último.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando anticonceptivos orales porque estos pueden reducir la acción del paracetamol.

Tomando paracetamol junto con zidovudina (medicamento utilizado para el tratamiento del VIH) aumenta el riesgo de reducción del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia). Por tanto, aumenta el riesgo de infecciones.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando anticoagulantes orales (sustancias que reducen la velocidad de coagulación sanguínea).

Podrían ser necesarios más análisis para evaluar el efecto del anticoagulante.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión M080671/00 CO allegado mediante radicado No. 20221279714.

3.1.9.6 HALAVEN ®

Expediente : 20147815
Radicado : 20221280329
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada vial de 2 mL contiene mesilato de eribulina equivalente a eribulina 0,88 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ecog 0-1 con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y her2/ neu) halaven está indicado después de, al menos, un régimen de quimioterapia.

- halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irresecable ecog 0 que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- lactancia
- embarazo

Precauciones y advertencias:

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia. Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de ran mayor o igual a $1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $>100 \times 10^9/l$.

Se presentó neutropenia febril en $<5\%$ de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de posología y forma de administración.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (alat) o aspartato-aminotransferasa (asat) >3 x el límite superior de la normalidad (lsn) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $>1,5 \times \text{Isn}$ también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (g-csf) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes.

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis.

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos

O empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación qt

En un ensayo no controlado, abierto, de ecg en 26 pacientes, se observó prolongación qt en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación qt en el día 1. Se recomienda una monitorización del ecg si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo qt, incluidos antiarrítmicos de clase ia y iii, y anormalidades electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con halaven y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de qt largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2 basado en EMA (v. 06-22) allegado mediante radicado No. 20221280329

Nueva dosificación

HALAVEN únicamente debe administrarse por médicos cualificados y con experiencia en el uso apropiado de tratamientos antineoplásicos. Debe administrarlo únicamente personal sanitario debidamente cualificado.

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de $1,23 \text{ mg/m}^2$, que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de HALAVEN debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10⁹/l
- Plaquetas <75 x 10⁹/l
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	
RAN <0,5 x 10 ⁹ /l que dura más de 7 días	0,97 mg/m ²
Neutropenia con RAN <1 x 10 ⁹ /l complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25 x 10 ⁹ /l	
Trombocitopenia con plaquetas <50 x 10 ⁹ /l complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de Plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente

Población pediátrica

El uso de HALAVEN en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es apropiado.

El uso de HALAVEN en la población pediátrica para la indicación de sarcoma de partes blandas no es apropiado.

Forma de administración

HALAVEN se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones – todos los grados adversas			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipopotasemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiper glucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %) (G3/4: 3,5 %) ^a Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Dolor orofaríngeo ^a Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Acta No. 16 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %)d (G3/4: 0,9 %) Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad pseudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)d			

a Incluye acontecimientos de grado 5

b De notificaciones espontáneas

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama.

Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1–2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Población pediátrica

Se realizaron tres estudios en régimen abierto, los estudios 113, 213 y 223, en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recurrentes o resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del sistema nervioso central (SNC).

La seguridad de eribulina en monoterapia se evaluó en 43 pacientes pediátricos que recibieron hasta 1,58 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudios 113 y 223). La seguridad de eribulina en combinación con irinotecán también se evaluó en 40 pacientes pediátricos que recibieron 1,23 mg/m² de eribulina los días 1 y 8 y 20 o 40 mg/m² de irinotecán los días 1 y 5 de un ciclo de 21 días, o 100 o 125 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudio 213).

En el estudio 113 (fase I) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, anemia y disminución del recuento de neutrófilos.

En el estudio 213 (fase I/II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia (fase I) y diarrea y disminución del recuento de neutrófilo (fase II).

En el estudio 223 (fase II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos, anemia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

El perfil de seguridad de eribulina como monoterapia o en combinación con clorhidrato de irinotecán en esta población pediátrica coincidía con el perfil de seguridad conocido para cada medicamento del estudio en la población adulta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

HALAVEN únicamente debe administrarse por médicos cualificados y con experiencia en el uso apropiado de tratamientos antineoplásicos. Debe administrarlo únicamente personal sanitario debidamente cualificado.

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de HALAVEN debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^9/l$
- Plaquetas $<75 \times 10^9/l$
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	
RAN $<0,5 \times 10^9/l$ que dura más de 7 días	0,97 mg/m ²
Neutropenia con RAN $<1 \times 10^9/l$ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas $<25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenia con plaquetas $<50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de Plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente

Población pediátrica

El uso de HALAVEN en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es apropiado.

El uso de HALAVEN en la población pediátrica para la indicación de sarcoma de partes blandas no es apropiado.

Forma de administración

HALAVEN se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Sistema de Clasificación de Organos	Reacciones - todos los grados adversas			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		^a Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipopotasemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiper glucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar profunda (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %) (G3/4: 3,5 %) ^a Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Aumento de gamma-glutamyl-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %)d (G3/4: 0,9 %) Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad pseudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)d			

a Incluye acontecimientos de grado 5

b De notificaciones espontáneas

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama.

Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF. La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1–2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Población pediátrica

Se realizaron tres estudios en régimen abierto, los estudios 113, 213 y 223, en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recurrentes o resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del sistema nervioso central (SNC).

La seguridad de eribulina en monoterapia se evaluó en 43 pacientes pediátricos que recibieron hasta 1,58 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudios 113 y 223). La seguridad de eribulina en combinación con irinotecán también se evaluó en 40 pacientes pediátricos que recibieron 1,23 mg/m² de eribulina los días 1 y 8 y 20 o 40 mg/m² de

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

irinotecán los días 1 y 5 de un ciclo de 21 días, o 100 o 125 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudio 213).

En el estudio 113 (fase I) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, anemia y disminución del recuento de neutrófilos.

En el estudio 213 (fase I/II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia (fase I) y diarrea y disminución del recuento de neutrófilo (fase II).

En el estudio 223 (fase II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos, anemia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

El perfil de seguridad de eribulina como monoterapia o en combinación con clorhidrato de irinotecán en esta población pediátrica coincidía con el perfil de seguridad conocido para cada medicamento del estudio en la población adulta.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2 basado en EMA (v. 06-22) allegado mediante radicado No. 20221280329.

3.1.9.7 TRAMAL ® CAPSULAS.

Expediente : 19509
Radicado : 20221280570
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:
Cada capsula dura 50 mg tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:
Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:
Tramal® está contraindicado: o en la hipersensibilidad a tramadol o cualquiera de sus excipientes o en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos. O en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento. O para el uso como tratamiento del retiro narcótico. Precauciones y advertencias: 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, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución. Se han comunicado convulsiones en

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene un 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 medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfínico. Las tabletas de liberación prolongada tramal® long 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. 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.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 5.0 Diciembre 2022 (Basada CCDS 23.0) allegar radicado No. 20221280570
- Información para prescribir versión 23.0 de Diciembre de 2022 allegar radicado No. 20221280570

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TRAMAL® cápsulas duras de 50 mg

Posología

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL® debe administrarse de la siguiente manera:

Tramal® está contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal (Depuración de creatinina <30 ml/min) y / o hepática grave.

Vía de administración

Las cápsulas deben ingerirse completas, sin partirlas o masticarlas, con suficiente líquido, con o sin alimentos.

Duración de la administración

Tramadol no debe ser administrado en ningún caso 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 periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

INSERTO

TRAMAL® cápsulas 50 mg debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL® debe administrarse de la siguiente manera: Tramal® está contraindicado en menores de 18 años

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal (Depuración de creatinina <30 ml/min) y / o hepática grave

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TRAMAL® está contraindicado

- En la hipersensibilidad conocida al tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de sus excipientes.
- En la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$)
- Lactancia
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente 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

INSERTO

Usted no debe usar TRAMAL® Cápsulas 50 mg:

- Si usted tiene hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos,
- analgésicos u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con TRAMAL (Ver "Tomando otros Medicamentos").
- Si usted tiene insuficiencia hepática grave.
- Si usted tiene insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina $<30\text{ ml/min}$)
- Si usted es menores de 12 años
- Si usted está lactando.
- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Para el uso como tratamiento al retirar sustancias
- narcóticas o como sustituto en síndrome de abstinencia por drogas narcóticas. (reacciones físicas o corporales que ocurren cuando una persona con adicción a estas sustancias deja de consumirlas).
- 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como lo 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 serotoninérgica. 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 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 craneoencefálico, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión 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.

Por favor, tome en cuenta que TRAMAL® puede producir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, luso 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 hidrocloreto 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de 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 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.

Tramadol tiene un potencial de dependencia

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Tramadol® contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con TRAMAL® o si se han producido en el pasado.

- **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencias adecuadas acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que generalmente no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia

Fertilidad

La vigilancia postcomercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos de tramadol en la fertilidad.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

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

INSERTO

Tome precauciones especiales con TRAMAL solución inyectable:

- 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 serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza 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
- Si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- Si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- Si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- Si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- Si usted tiene dificultad respiratoria.
- Si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

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). 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.

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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Por favor, tome en cuenta que TRAMAL® puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 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.

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.

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.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con TRAMAL® o si se han producido en el pasado.

Tramadol tiene un potencial de dependencia.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Tramal® contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con TRAMAL® o si se han producido en el pasado.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o lactando, o piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia. Basado en la experiencia con humanos, tramadol no parece tener influencia sobre la fertilidad en hombres y mujeres.

Por favor consulte a su médico para que lo aconseje.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Manejando y usando maquinaria:

TRAMAL® 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas Interacciones

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos (consulte la sección 4.4)

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3).

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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 concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC. y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, Warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción (consulte la sección 4.8).

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

INSERTO

Por favor, informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción médica.

Interacción entre TRAMAL® Cápsulas 50mg y medicamentos serotoninérgicos (ver sección Tome precauciones especiales con TRAMAL® Cápsulas 50mg)

TRAMAL® cápsulas 50mg no debe ser usado junto a inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión). Se han observado interacciones que con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores 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.

El efecto analgésico de TRAMAL® cápsulas 50 mg, puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido, si usted toma medicamentos que contienen:

- Carbamazepina (para crisis epilépticas),
- Ondansetron (para prevenir náuseas),

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos).

Su médico le informará si usted puede usar TRAMAL® cápsulas 50 mg y a qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

- si usted toma tranquilizantes o sedantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos) depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.
- si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de hacer una crisis puede aumentar si a usted se le administra TRAMAL® cápsulas 50 mg al mismo tiempo. Su médico le dirá si TRAMAL® cápsulas 50 mg es adecuado para usted.
- si usted está tomando antidepresivos. TRAMAL® cápsulas 50 mg puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas involuntarios, contracciones rítmicas de los músculos, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, sudoración excesiva, temblor, exageración de los movimientos reflejos, incremento en la tensión muscular, temperatura corporal debajo de los 38°C.
- si usted durante el tratamiento con TRAMAL® cápsulas 50 mg está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para hacer la sangre menos espesa), como por ejemplo warfarina. El efecto de estos medicamentos sobre la coagulación de la sangre puede verse afectado y puede presentarse sangrado, o moretones.
- La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar 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).

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 o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

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 incluir los siguientes textos:

En posología:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia y usarla durante el menor tiempo posible. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol.

No interrumpir bruscamente la administración de clorhidrato de tramadol en un paciente físicamente dependiente, ya que la interrupción rápida de analgésicos opiáceos ha provocado síntomas graves de abstinencia, dolor incontrolado y suicidio.

Clorhidrato de tramadol debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Iniciar con 25 mg/día y realizar incrementos de 25 mg en dosis separadas cada 3 días hasta alcanzar 100 mg/día (25 mg cuatro veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total puede aumentarse en 50 mg según tolerancia cada 3 días hasta alcanzar 200 mg/día (50 mg cuatro veces al día). Después de la titulación, clorhidrato de tramadol 50 a 100 mg puede administrarse según sea necesario para el alivio del dolor cada 4 a 6 horas sin exceder 400 mg/día.

Población pediátrica

No se recomienda utilizar clorhidrato de tramadol en niños menores de 12 años.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente:

Aumentar el intervalo de dosificación de clorhidrato de tramadol a 12 horas y limitar la dosis máxima diaria a 200 mg.

Insuficiencia hepática grave

En pacientes con insuficiencia hepática se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, la dosis recomendada es de 50 mg cada 12 horas.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

En contraindicaciones:

- **Menores de 12 años**
- **Para el manejo del dolor postoperatorio de amigdalectomía en niños de 12 a 18 años.**

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas en los apartados de precauciones y advertencias e interacciones:

Nuevas precauciones y advertencias

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

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 serotoninérgica. 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 °C y Clonus ocular o inducible.
- Confusión, ataxia y diarrea.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 craneoencefálico, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión 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.

Por favor, tome en cuenta que tramadol puede producir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, luso 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

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 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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de 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 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.

Tramadol tiene un potencial de dependencia

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Tramadol contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramadol o si se han producido en el pasado.

- **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencias adecuadas acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que generalmente no

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400 mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia

Fertilidad

La vigilancia postcomercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos de tramadol en la fertilidad.

• Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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 psicótropos

INSERTO

Tome precauciones especiales con tramadol solución inyectable:

- 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 serotoninérgica. 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 los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza 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
- Si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- Si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- Si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- Si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- Si usted tiene dificultad respiratoria.
- Si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

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

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de conciencia 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por favor, tome en cuenta que tramadol puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 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.

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.

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.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramadol o si se han producido en el pasado.

Tramadol tiene un potencial de dependencia.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Tramadol contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea

central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramadol o si se han producido en el pasado.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o lactando, o piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400 mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia. Basado en la experiencia con humanos, tramadol no parece tener influencia sobre la fertilidad en hombres y mujeres.

Por favor consulte a su médico para que lo aconseje.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Manejando y usando maquinaria:

Tramadol 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 psicótrópos.

Nuevas Interacciones

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos.

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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 concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC. y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, Warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

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

INSERTO

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por favor, informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción médica.

Interacción entre tramadol Cápsulas 50 mg y medicamentos serotoninérgicos (ver sección Tome precauciones especiales con tramadol Cápsulas 50 mg)

Tramadol cápsulas 50mg no debe ser usado junto a inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión). Se han observado interacciones que 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 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.

El efecto analgésico de tramadol cápsulas 50 mg, puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido, si usted toma medicamentos que contienen:

- **Carbamazepina (para crisis epilépticas),**
- **Ondansetron (para prevenir náuseas),**

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos).

Su médico le informará si usted puede usar tramadol cápsulas 50 mg y a qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

- **si usted toma tranquilizantes o sedantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos) depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.**
- **si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de hacer una crisis puede aumentar si a usted se le administra tramadol cápsulas 50 mg al mismo tiempo. Su médico le dirá si tramadol cápsulas 50 mg es adecuado para usted.**
- **si usted está tomando antidepresivos. tramadol cápsulas 50 mg puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas involuntarios, contracciones rítmicas de los músculos, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, sudoración excesiva, temblor, exageración de los movimientos reflejos, incremento en la tensión muscular, temperatura corporal debajo de los 38°C.**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- si usted durante el tratamiento con tramadol cápsulas 50 mg está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para hacer la sangre menos espesa), como por ejemplo warfarina. El efecto de estos medicamentos sobre la coagulación de la sangre puede verse afectado y puede presentarse sangrado, o moretones.
- La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar 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).

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 o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

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.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que en el Acta No. 10 del 2021, numeral 3.4.3., y ratificada en el Acta 11 de 2023 SEM numeral 3.3.6., las indicaciones para los opioides quedaron así:

“Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.8 TRAMAL ® GOTAS

Expediente : 19513
Radicado : 20221280603
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada mL contiene 100 mg de tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

Tramal® está contraindicado:

En la hipersensibilidad a tramadol o cualquiera de sus excipientes

En la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos

En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.

O para el uso como tratamiento del retiro narcótico.

Nuevas precauciones y advertencias

Información para prescribir

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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, 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:

O clonus espontáneo

O clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,

O temblor e hiperreflexia

O hipertensión y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ 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. Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas solo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

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, papilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

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 sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Inserto

Tome precauciones especiales con tramal® gotas:

- 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, 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:

- O clonus espontáneo
- O clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,
- O temblor e hiperreflexia
- O hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ 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 pueden causar insuficiencia suprarrenal
- el uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- si usted tiene dificultad respiratoria.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.

- si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol clorhidrato exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Por favor, tome en cuenta que tramal® puede producir 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, solo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

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.

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 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. Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramal® o si se han producido en el pasado.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión 23.0 diciembre de 2022 allegado mediante radicado No. 20221280603
- Información para prescribir versión CCDS V 23.0 de diciembre de 2022 allegado mediante radicado No. 20221280603

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TRAMAL® gotas orales en solución de 100 mg/ml en frasco gotero

Posología

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL® debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

50 mg de clorhidrato de tramadol cada 6 horas o 100 mg clorhidrato de tramadol cada 4 horas.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 Años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

En caso de falla renal severa (Depuración de creatinina <30 ml/min) y/o falla severa del hígado, la administración del tramadol está contraindicada.

Vía de administración

TRAMAL® gotas orales, solución debe tomarse con un poco de líquido o azúcar, con o sin alimentos.

Los contenidos de clorhidrato de tramadol en gotas individuales:

Número de gotas	Clorhidrato de tramadol
1 gota	2.5 mg
5 gotas	12.5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37.5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62.5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87.5 mg
40 gotas	100 mg

Duración de la administración

Tramadol no debe ser administrado en ningún caso 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 periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

INSERTO

¿Cómo usar TRAMAL® Gotas?

TRAMAL® Gotas debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad de del dolor y a la sensibilidad individual al dolor. En general deberá ser usada la dosis más baja necesaria para el alivio del dolor. No tome más de 160 gotas diarias (por ejemplo, ocho dosis de 20 gotas) (equivalentes a 400mg de tramadol clorhidrato), excepto si su doctor ha autorizado su uso.

A menos que el médico prescriba otra dosis, la dosis usual es: Adultos y adolescentes a partir de los 12 años:

50 mg de clorhidrato de tramadol cada 6 horas o 100 mg clorhidrato de tramadol cada 4 horas.

Niños

Par los niños de 1 año de edad, la dosis usual es de 4-8 gotas por 10 kg de peso (1-2 mg de tramadol clorhidrato por kg). Para información detallada de la relación dosis-peso ver al final de este inserto.

Por lo general, debe elegirse la dosis analgésica efectiva más baja. No deben sobrepasarse dosis diarias de 8 mg de principio activo por kg de peso corporal ó 400 mg de principio activo. La dosis que sea más baja no debe ser excedida o superada.

Pacientes geriátricos:

En pacientes de edad avanzada (mayor a 75 años) la excreción de tramadol se puede prolongar. Si esto aplica en su caso, su doctor puede variar el intervalo de dosificación.

Pacientes con enfermedad hepática o renal (insuficiencia) / pacientes en diálisis:

Si usted padece de insuficiencia hepática o renal, la eliminación de Tramadol puede verse retrasada. Su médico le podrá indicar prolongar el intervalo de dosis.

En caso de falla renal severa (Depuración de creatinina <30 ml/min) y/o falla severa del hígado, la administración del tramadol está contraindicada.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TRAMAL® está contraindicado

- en la hipersensibilidad conocida al tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (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
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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

INSERTO

Usted no debe usar TRAMAL gotas:

- Si usted es alérgico a tramadol, otros analgésicos opioides u otro componente de la formulación.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos de acción central u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con TRAMAL (Ver “Tomando otros Medicamentos”).
- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Si usted tiene insuficiencia hepática grave
- Si usted tiene insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Si es menor de 18 años
- Si se encuentra lactando
- Si tiene depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación
- Si usted tiene asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como lo 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 serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser, por ejemplo:

- o Clonus espontáneo.
- o Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- o Temblor e hiperreflexia.
- o Hipertonía y temperatura corporal > 38 °C y Clonus ocular o inducible.
- o Confusión, ataxia y diarrea.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 craneoencefálico, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión 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.

Por favor, tome en cuenta que TRAMAL® puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

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 hidrocloreuro 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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de 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 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.

Tramadol tiene un potencial de dependencia

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

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 sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

INSERTO

Tome precauciones especiales con TRAMAL solución inyectable:

- 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 serotoninérgica. 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 °C y Clonus ocular o inducible.
- Confusión, ataxia y diarrea.

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 pueden causar insuficiencia suprarrenal
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- Si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- Si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- Si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- Si usted tiene dificultad respiratoria.
- Si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

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.

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de conciencia 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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

Por favor, tome en cuenta que TRAMAL® puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 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.

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.

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.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con TRAMAL® o si se han producido en el pasado.

Tramadol tiene un potencial de dependencia.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raras: $< 1 / 10\ 000$

Desconocidas: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardíacas:

Poco frecuentes: regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia

Investigaciones

Raras: aumento de presión arterial

Alteraciones vasculares:

Poco frecuentes: regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia

Trastornos nutricionales y metabólicos

Raras: cambios de apetito

Casos de hiponatremia han sido reportados en literatura, aunque una relación causal por tramadol no ha sido establecida.

Desconocida: Hipoglucemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Raras: depresión respiratoria, disnea

Si se sobrepasan las dosis recomendadas de manera considerable y otras sustancias con acción depresora central se administran concomitantemente, es posible que ocurra una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se estableció ninguna relación causal.

Alteraciones del sistema nervioso: Muy frecuentes: vértigos Frecuentes: cefalea, somnolencia

Raras: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo.

Alteraciones psiquiátricas:

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raras: alucinaciones, estado confusional, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general ánimo eufórico, en ocasiones disforia), de la actividad (generalmente supresión, en ocasiones incremento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej., toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede originarse dependencia farmacológica. Pueden presentarse los siguientes síntomas de síndrome de abstinencia a fármacos, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Alteraciones oculares:

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales:

Muy frecuentes: náusea

Frecuentes: estreñimiento, sequedad bucal, vómito

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), diarrea. Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej., prurito, sarpullido, urticaria)

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Raras: debilidad motora

Desconocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Alteraciones hepáticas:

En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

Desconocida:

Alteraciones renales y urinarias:

Raras: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Alteraciones del sistema inmunológico:

Raras: reacciones alérgicas (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia

Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Alteraciones endocrinas:

Desconocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Alteraciones del sistema reproductivo y del seno:

Desconocida: Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)

INSERTO

Como todos los medicamentos TRAMAL solución inyectable puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los tienen.

Estos, se clasifican usualmente como sigue:

- Muy comunes (más de 1 en 10 pacientes)
- Comunes (más de 1 en 100 pacientes)
- Poco comunes (más de 1 en 1000 pacientes)
- Raros (más de 1 en 10.000 pacientes)
- Muy raros (1 o menos de 1 en 10.000 pacientes, incluyendo casos aislados)
- No conocidos (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)

Los efectos secundarios más comunes durante el tratamiento con TRAMAL son náuseas y mareos, los cuales se presentan más frecuentemente que en 1 de 10 pacientes.

Desordenes del sistema inmune

Raros: reacciones alérgicas (p. ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia

Trastornos del corazón y circulatorios:

Poco comunes: Efectos sobre el corazón y la circulación sanguínea (palpitaciones, ritmo cardíaco acelerado, sensación de desmayo o colapso). Estos efectos secundarios pueden aparecer particularmente cuando los pacientes se encuentran de pie o sometido a esfuerzo físico.

Raros: Ritmo cardíaco lento, aumento de la presión sanguínea.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: Mareos

Comunes: Cefalea, somnolencia.

Raros: Sensaciones anormales (por ejemplo, picazón, hormigueo, entumecimiento), temblor, respiración lenta, ataques epilépticos, tics musculares, movimientos no controlados, pérdida transitoria de la conciencia (síncope), trastornos del habla.

Los ataques epilépticos se producen principalmente después de tomar altas dosis de tramadol o cuando se toman al mismo tiempo otros medicamentos que puedan por ellos mismos provocar ataques epilépticos o provoquen una disminución del umbral convulsivo.

Desordenes del metabolismo y nutrición Raros: Cambios en el apetito.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Casos de hiponatremia han sido reportados en literatura, aunque una relación causal por tramadol no ha sido establecida.

No conocida: Hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal Trastornos psiquiátricos:

Raros: Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirios, ansiedad y pesadillas.

Los trastornos psicológicos pueden aparecer después del tratamiento con TRAMAL. Su intensidad y naturaleza puede variar (de acuerdo a la personalidad del paciente y a la duración de la terapia). Estos pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (generalmente animado, ocasionalmente irritabilidad), cambios en la actividad (usualmente inhibición, ocasionalmente aumento) y disminución de la percepción cognitiva y sensorial (cambios en los sentidos y reconocimiento, los cuales pueden provocar errores de juicio).

Puede presentarse dependencia.

Si TRAMAL® es tomado por un largo periodo de tiempo puede generar dependencia, aunque el riesgo es bajo.

Cuando el tratamiento es suspendido abruptamente pueden aparecer signos de abstinencia (ver “Si el uso de TRAMAL solución inyectable se interrumpe”)

Trastornos visuales:

Raros: Visión borrosa, excesiva dilatación de la pupila la pupila (midriasis), contracción de la pupila (miosis).

Trastornos respiratorios:

Raros: Falta de aire o dificultad para respirar (disnea).

Si las dosis recomendadas son excedidas, o si se consumen otros medicamentos, al mismo tiempo, que deprimen la función cerebral, la respiración puede disminuir.

Se ha reportado empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido si la causa fue la administración de este medicamento.

Trastornos estomacales e intestinales: Muy comunes: Náusea.

Comunes: Vómitos, estreñimiento, sequedad bucal.

Poco comunes: Ganas de vomitar, problema estomacal (ej.: sensación de presión en el estómago, pesadez), diarrea.

Trastornos de la piel:

Comunes: Sudoración (hiperhidrosis)

Poco comunes: Reacciones de la piel (por ejemplo, prurito, rash)

Trastornos musculares: Raros: Debilidad muscular

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepáticos y del conducto biliar:

Muy raros: Aumento en los valores de enzimas hepáticas

No conocida: Lesión hepática (hepatocelular, mixta, colestática) Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos urinarios:

Raros: Dificultades o dolor al orinar o menor orina de lo normal.

Trastornos generales:

Comunes: Fatiga Trastornos endocrinos:

No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia.

Trastornos del sistema reproductivo y del seno:

No conocida: Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)

Si usted siente alguno evento adverso consulte con su médico. Estos se refieren aún a los efectos adversos no descritos en este inserto.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos (consulte la sección 4.4)

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3).

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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 el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central 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 provocar convulsiones e incrementar el potencial de 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 bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, Warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado 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 O- desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de esta 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 postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista del receptor 5-HT3), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir los siguientes textos:

En posología:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia y usarla durante el menor tiempo posible. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol.

No interrumpir bruscamente la administración de clorhidrato de tramadol en un paciente físicamente dependiente, ya que la interrupción rápida de analgésicos opiáceos ha provocado síntomas graves de abstinencia, dolor incontrolado y suicidio.

Clorhidrato de tramadol debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Iniciar con 25 mg/día y realizar incrementos de 25 mg en dosis separadas cada 3 días hasta alcanzar 100 mg/día (25 mg cuatro veces al día). A partir de entonces, la dosis diaria total puede aumentarse en 50 mg según tolerancia cada 3 días hasta alcanzar 200 mg/día (50 mg cuatro veces al día). Después de la titulación, clorhidrato de tramadol 50 a 100 mg puede administrarse según sea necesario para el alivio del dolor cada 4 a 6 horas sin exceder 400 mg/día.

Población pediátrica

No se recomienda utilizar clorhidrato de tramadol en niños menores de 12 años.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente:

Aumentar el intervalo de dosificación de clorhidrato de tramadol a 12 horas y limitar la dosis máxima diaria a 200 mg.

Insuficiencia hepática grave

En pacientes con insuficiencia hepática se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, la dosis recomendada es de 50 mg cada 12 horas.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Retirar la recomendación posológica para niños menores de 12 años, debido a que el medicamento está contraindicado en este grupo etario.

En contraindicaciones:

- Menores de 12 años**
- Para el manejo del dolor postoperatorio de amigdalectomía en niños de 12 a 18 años.**

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas en los apartados de precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones:

Nuevas precauciones y advertencias

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

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 serotoninérgica. 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Confusión, ataxia y diarrea.**

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 craneoencefálico, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión 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.

Por favor, tome en cuenta que tramadol puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

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 hidrocloreuro 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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de 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 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.

Tramadol tiene un potencial de dependencia

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Tramadol gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml

Las gotas orales tramadol 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.

INSERTO

Tome precauciones especiales con tramadol solución inyectable:

- 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 serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser, por ejemplo:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Clonus espontaneo.
- Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y temperatura corporal > 38 °C y Clonus ocular o inducible.
- Confusión, ataxia y diarrea.

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 pueden causar insuficiencia suprarrenal
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- Si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- Si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- Si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- Si usted tiene dificultad respiratoria.
- Si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Por favor, tome en cuenta que tramadol puede producir 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 dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 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.

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.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Por favor, informe a su doctor si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramadol o si se han producido en el pasado.

Tramadol tiene un potencial de dependencia.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raras: $< 1 / 10\ 000$

Desconocidas: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardíacas:

Poco frecuentes: regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia

Investigaciones

Raras: aumento de presión arterial

Alteraciones vasculares:

Poco frecuentes: regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia

Trastornos nutricionales y metabólicos

Raras: cambios de apetito

Casos de hiponatremia han sido reportados en literatura, aunque una relación causal por tramadol no ha sido establecida.

Desconocida: Hipoglucemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Raras: depresión respiratoria, disnea

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se sobrepasan las dosis recomendadas de manera considerable y otras sustancias con acción depresora central se administran concomitantemente, es posible que ocurra una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se estableció ninguna relación causal.

Alteraciones del sistema nervioso: Muy frecuentes: vértigos Frecuentes: cefalea, somnolencia

Raras: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo.

Alteraciones psiquiátricas:

Raras: alucinaciones, estado confusional, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general ánimo eufórico, en ocasiones disforia), de la actividad (generalmente supresión, en ocasiones incremento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej., toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede originarse dependencia farmacológica. Pueden presentarse los siguientes síntomas de síndrome de abstinencia a fármacos, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia)

Alteraciones oculares:

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales:

Muy frecuentes: náusea

Frecuentes: estreñimiento, sequedad bucal, vómito

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), diarrea Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej., prurito, sarpullido, urticaria)

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Raras: debilidad motora

Desconocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Alteraciones hepato biliares:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

Desconocida:

Alteraciones renales y urinarias:

Raras: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Alteraciones del sistema inmunológico:

Raras: reacciones alérgicas (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia

Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Alteraciones endocrinos:

Desconocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia.

Alteraciones del sistema reproductivo y del seno:

Desconocida: Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)

INSERTO

Como todos los medicamentos tramadol solución inyectable puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los tienen.

Estos, se clasifican usualmente como sigue:

- **Muy comunes (más de 1 en 10 pacientes)**
- **Comunes (más de 1 en 100 pacientes)**
- **Poco comunes (más de 1 en 1000 pacientes)**
- **Raros (más de 1 en 10.000 pacientes)**
- **Muy raros (1 o menos de 1 en 10.000 pacientes, incluyendo casos aislados)**
- **No conocidos (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)**

Los efectos secundarios más comunes durante el tratamiento con tramadol son náuseas y mareos, los cuales se presentan más frecuentemente que en 1 de 10 pacientes.

Desordenes del sistema inmune

Raros: reacciones alérgicas (p. ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia

Trastornos del corazón y circulatorios:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco comunes: Efectos sobre el corazón y la circulación sanguínea (palpitaciones, ritmo cardíaco acelerado, sensación de desmayo o colapso). Estos efectos secundarios pueden aparecer particularmente cuando los pacientes se encuentran de pie o sometido a esfuerzo físico.

Raros: Ritmo cardíaco lento, aumento de la presión sanguínea.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: Mareos

Comunes: Cefalea, somnolencia.

Raros: Sensaciones anormales (por ejemplo, picazón, hormigueo, entumecimiento), temblor, respiración lenta, ataques epilépticos, tics musculares, movimientos no controlados, pérdida transitoria de la conciencia (síncope), trastornos del habla.

Los ataques epilépticos se producen principalmente después de tomar altas dosis de tramadol o cuando se toman al mismo tiempo otros medicamentos que puedan por ellos mismos provocar ataques epilépticos o provoquen una disminución del umbral convulsivo.

Desordenes del metabolismo y nutrición Raros: Cambios en el apetito.

Casos de hiponatremia han sido reportados en literatura, aunque una relación causal por tramadol no ha sido establecida.

No conocida: Hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal **Trastornos psiquiátricos:**

Raros: Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirios, ansiedad y pesadillas.

Los trastornos psicológicos pueden aparecer después del tratamiento con tramadol. Su intensidad y naturaleza puede variar (de acuerdo a la personalidad del paciente y a la duración de la terapia). Estos pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (generalmente animado, ocasionalmente irritabilidad), cambios en la actividad (usualmente inhibición, ocasionalmente aumento) y disminución de la percepción cognitiva y sensorial (cambios en los sentidos y reconocimiento, los cuales pueden provocar errores de juicio).

Puede presentarse dependencia.

Si tramadol es tomado por un largo periodo de tiempo puede generar dependencia, aunque el riesgo es bajo.

Cuando el tratamiento es suspendido abruptamente pueden aparecer signos de abstinencia (ver Si el uso de tramadol solución inyectable se interrumpe)

Trastornos visuales:

Raros: Visión borrosa, excesiva dilatación de la pupila la pupila (midriasis), contracción de la pupila (miosis).

Trastornos respiratorios:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raros: Falta de aire o dificultad para respirar (disnea).

Si las dosis recomendadas son excedidas, o si se consumen otros medicamentos, al mismo tiempo, que deprimen la función cerebral, la respiración puede disminuir.

Se ha reportado empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido si la causa fue la administración de este medicamento.

Trastornos estomacales e intestinales: Muy comunes: Náusea.

Comunes: Vómitos, estreñimiento, sequedad bucal.

Poco comunes: Ganas de vomitar, problema estomacal (ej.: sensación de presión en el estómago, pesadez), diarrea.

Trastornos de la piel:

Comunes: Sudoración (hiperhidrosis)

Poco comunes: Reacciones de la piel (por ejemplo, prurito, rash)

Trastornos musculares: Raros: Debilidad muscular

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepáticos y del conducto biliar:

Muy raros: Aumento en los valores de enzimas hepáticas

No conocida: Lesión hepática (hepatocelular, mixta, colestática) Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos urinarios:

Raros: Dificultades o dolor al orinar o menor orina de lo normal.

Trastornos generales:

Comunes: Fatiga Trastornos endocrinos:

No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia.

Trastornos del sistema reproductivo y del seno:

No conocida: Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)

Si usted siente alguno evento adverso consulte con su médico. Estos se refieren aún a los efectos adversos no descritos en este inserto.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos.

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central 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 provocar convulsiones e incrementar el potencial de 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 bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, Warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado 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 O- desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de esta 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 postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista del receptor 5-HT₃), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que en el Acta No. 10 del 2021, numeral 3.4.3., y ratificada en el Acta 11 de 2023 SEM numeral 3.3.6., las indicaciones para los opioides quedaron así:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

“Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.9 TRAMAL® LONG 50 MG TABLETAS
TRAMAL LONG® 100 MG TABLETAS**

Expediente : 19961424 / 26656
Radicado : 20221280608 / 20221280609
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de tramadol
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 100 mg de tramadol

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

Información para prescribir

tramal® está contraindicado en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes,

- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas,
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.
- pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).
- menores de 18 años
- lactancia
- 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.

inserto

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

usted no debe usar tramal® long:

- si usted tiene hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- en intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- si usted está tomando inhibidores de mao (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con tramal.
- si usted tiene insuficiencia hepática grave.
- si usted tiene insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)
- si usted es menor de 18 años.
- si usted está lactando.
- si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- para el uso como tratamiento al retirar sustancias narcóticas o como sustituto en síndrome de abstinencia por drogas narcóticas. (reacciones físicas o corporales que ocurren cuando una persona con adicción a estas sustancias deja de consumirlas).
- 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 y advertencias

información para prescribir

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:

- o clonus espontáneo
- o clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,
- o temblor e hiperreflexia
- o hipertensión y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.

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.

la utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diaria recomendada (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 sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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.

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.

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 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.

trastornos respiratorios relacionados con el sueño

los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (acs) y la hipoxemia relacionada con el sueño. el uso de opioides aumenta el riesgo de acs en función de la dosis. en pacientes que presenten acs, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

inserto

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tome precauciones especiales con tramal® long:

uso concomitante de tramadol con fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (irsn), inhibidores de la mao, los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. el síndrome de serotonina es probable si se observa alguno de los siguientes síntomas:

- clonus espontáneo.
- clonus inducible u ocular acompañado de agitación o diaforesis.
- temblor e hiperreflexia.
- hipertensión y la temperatura corporal > 38 ° c y clonus inducible u ocularmente.

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.

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 pueden causar insuficiencia suprarrenal
- el uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). si usted cree ser susceptible a opioides.
- si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- si usted tiene dificultad respiratoria.
- si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- si usted padece de enfermedad hepática o renal.

en tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

se han reportado convulsiones en pacientes que reciben tramadol a las dosis recomendadas. el riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol clorhidrato exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). el riesgo de convulsiones también puede

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

por favor, tome en cuenta que tramal® puede llevar a una adicción física y psicológica. Cuando se toma tramal® por un largo período, su efecto puede disminuir de tal modo que deben ser tomadas dosis más altas (desarrollo de tolerancia). En los pacientes con una tendencia al abuso de drogas o quienes son dependientes de estas medicinas, el tratamiento con tramal debe ser efectuado sólo por períodos cortos de tiempo y bajo estrictas medidas de vigilancia.

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 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.

trastornos respiratorios relacionados con el sueño

tramal® contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

por favor, informe a su médico si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con tramal® o si se han producido en el pasado.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 5.0 Diciembre 2022(Basada CCDS 23.0) allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión de Marzo de 2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

TRAMAL® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Posología

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL® debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos:

La dosis inicial habitual es 50-100 mg clorhidrato de tramadol dos veces al día, en la mañana y la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, la dosis puede titularse hacia arriba a 150 mg o 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día.

No debe administrarse en ningún caso durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado, 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

Población pediátrica:

Tramadol está contraindicado en menores de 18 años Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación deben considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

En casos de insuficiencia renal severa y/o hepática severa, no se recomiendan las tabletas de liberación prolongada TRAMAL®.

Vía de administración

Las tabletas de liberación prolongada deben ingerirse completas, sin partirlas o masticarlas, con suficiente líquido, con o sin alimentos.

Duración de la administración

Tramadol no debe ser administrado en ningún caso 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 periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

INSERTO

TRAMAL® LONG debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad de del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Por lo general, se debe elegir la dosis efectiva más baja de analgésicos. No se debe exceder una dosis diaria de 400 mg de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que el médico prescriba otra dosis, la dosis usual es:

Adultos

La dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día, mañana y tarde. Si el nivel de analgesia es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 150 mg o 200 mg de hidrocloreuro de tramadol, dos veces al día.

No debe administrarse en ningún caso durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado, 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.

Niños

Tramal Long® está contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos:

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.

Pacientes con enfermedad hepática o renal (insuficiencia) / pacientes en diálisis:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, el intervalo de dosificación debe extenderse según las necesidades de los pacientes. Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática grave

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas.
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

- Menores de 18 años
- Lactancia
- 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.

INSERTO

Usted no debe usar TRAMAL® LONG:

- Si usted tiene hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con TRAMAL (Ver Tomando otros Medicamentos).
- Si usted tiene insuficiencia hepática grave.
- Si usted tiene insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Si usted es menor de 18 años.
- Si usted está lactando.
- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Para el uso como tratamiento al retirar sustancias narcóticas o como sustituto en síndrome de abstinencia por drogas narcóticas. (reacciones físicas o corporales que ocurren cuando una persona con adicción a estas sustancias deja de consumirlas).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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, 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 $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opiáceos, 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. La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opiáceos (nalbuprina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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). 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) (consulte la sección 4.5). 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 opiáceos, 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 sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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.

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 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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Tramal® Long 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.

INSERTO

Tome precauciones especiales con TRAMAL® LONG:

Uso concomitante de tramadol con fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. El síndrome de serotonina es probable si se observa alguno de los siguientes síntomas:

- Clonus espontáneo.
- Clonus inducible u ocular acompañado de agitación o diaforesis.

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y la temperatura corporal $> 38^{\circ} \text{C}$ y clonus inducible u ocularmente.

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.

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 pueden causar insuficiencia suprarrenal
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Si usted cree ser adicto a otros analgésicos (opioides). Si usted cree ser susceptible a opioides.
- Si usted sufre de alteraciones de conciencia o perturbación del conocimiento de origen desconocido (si usted siente que se va a desmayar)
- Si usted está en estado de shock (sudoración fría puede ser un síntoma de este)
- Si usted sufre de presión alta en el cerebro (posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral).
- Si usted tiene dificultad respiratoria.
- Si usted tiene tendencia a sufrir ataques epilépticos o crisis, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol clorhidrato exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada (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

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Por favor, tome en cuenta que TRAMAL® puede llevar a una adicción física y psicológica. Cuando se toma TRAMAL® por un largo período, su efecto puede disminuir de tal modo que deben ser tomadas dosis más altas (desarrollo de tolerancia). En los pacientes con una tendencia al abuso de drogas o quienes son dependientes de estas medicinas, el tratamiento con TRAMAL debe ser efectuado sólo por períodos cortos de tiempo y bajo estrictas medidas de vigilancia.

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 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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño Tramal® contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Por favor, informe a su médico si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con TRAMAL® o si se han producido en el pasado

Nuevas Interacciones

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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 TRAMAL®.

La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (consulte la sección 4.8.).

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropióna, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo de la depresión del sistema nervioso central. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción (consulte la sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT3, aumentó la necesidad de Tramadol en pacientes con dolor postoperatorio

INSERTO

Por favor, informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción médica.

Interacción entre TRAMAL® LONG y medicamentos serotoninérgicos (ver sección Tome precauciones especiales con TRAMAL® LONG)

TRAMAL® LONG no debe ser usado junto a inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramal.

El efecto analgésico de TRAMAL® LONG puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido, si usted toma medicamentos que contienen:

- Carbamazepina (para crisis epilépticas),
- Ondansetron (para prevenir náuseas),

Su médico le informará si usted puede usar TRAMAL® LONG y a qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

- si usted toma tranquilizantes o sedantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos), y alcohol durante la administración de TRAMAL® LONG. Usted se puede sentir mareado y débil. Si esto sucede avise a su médico.
- si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de hacer una crisis puede aumentar si a usted se le administra TRAMAL® LONG al mismo tiempo. Su médico le dirá si TRAMAL® LONG es adecuado para usted.
- Si usted está tomando antidepresivos. TRAMAL® LONG puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas involuntarios, contracciones rítmicas de los músculos, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, sudoración excesiva, temblor, exageración de los movimientos reflejos, incremento en la tensión muscular, temperatura corporal debajo de los 38°C. La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo de la depresión del sistema nervioso central. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir los siguientes textos:

En posología:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia y usarla durante el menor tiempo posible. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol.

No interrumpir bruscamente la administración de clorhidrato de tramadol en un paciente físicamente dependiente, ya que la interrupción rápida de analgésicos opiáceos ha provocado síntomas graves de abstinencia, dolor incontrolado y suicidio.

Por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

Clorhidrato de tramadol debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Para tabletas de liberación prolongadas de clorhidrato de tramadol la dosis inicial habitual es 50-100 mg clorhidrato de tramadol dos veces al día, en la mañana y la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, la dosis puede titularse hacia arriba a 150 mg o 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día.

No debe administrarse en ningún caso durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado, 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.

Población pediátrica

No se recomienda utilizar clorhidrato de tramadol en niños menores de 12 años.

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente:

Aumentar el intervalo de dosificación de clorhidrato de tramadol a 12 horas y limitar la dosis máxima diaria a 200 mg.

Insuficiencia hepática grave

En pacientes con insuficiencia hepática se retrasa la eliminación de clorhidrato de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, la dosis recomendada es de 50 mg cada 12 horas.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

En contraindicaciones:

- Menores de 12 años

- Para el manejo del dolor postoperatorio de amigdalectomía en niños de 12 a 18 años.

En precaución y advertencia:

Por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas en el apartado de interacciones:

Nuevas Interacciones

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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 medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropióna, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo de la depresión del sistema nervioso central. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, aumentó la necesidad de Tramadol en pacientes con dolor postoperatorio

INSERTO

Por favor, informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción médica.

Interacción entre tramadol tableta de liberación prolongada y medicamentos serotoninérgicos (ver sección Tome precauciones especiales con tramadol tableta de liberación prolongada)

Tramadol tableta de liberación prolongada no debe ser usado junto a inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 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.

El efecto analgésico de tramadol tableta de liberación prolongada puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido, si usted toma medicamentos que contienen:

- Carbamazepina (para crisis epilépticas),
- Ondansetron (para prevenir náuseas),

Su médico le informará si usted puede usar tramadol tableta de liberación prolongada y a qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

- si usted toma tranquilizantes o sedantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos), y alcohol durante la administración de tramadol tableta de liberación prolongada. Usted se puede sentir mareado y débil. Si esto sucede avise a su médico.
- si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de hacer una crisis puede aumentar si a usted se le administra tramadol tableta de liberación prolongada al mismo tiempo. Su médico le dirá si tramadol tableta de liberación prolongada es adecuado para usted.
- Si usted está tomando antidepresivos. tramadol tableta de liberación prolongada puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas involuntarios, contracciones rítmicas de los músculos, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, sudoración excesiva, temblor, exageración de los movimientos reflejos, incremento en la tensión muscular, temperatura corporal debajo de los 38°C. La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo de la depresión del sistema nervioso central. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que en el Acta No. 09 de 2023 SEMNNMB Primera parte numerales 3.4.1.3; 3.4.1.4., la indicación para clorhidrato de tramadol tabletas de liberación prolongada quedó así:

“Analgésico moderadamente narcótico indicado en mayores de 18 años para el dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.10 ANAFRANIL® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ANAFRANIL® RETARD 75 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION
PROLONGADA**

Expediente : 227030 / 227031
Radicado : 20221280612 / 20221280614
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de clomipramina 25,0 mg
- Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de clomipramina 75,00 mg

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Adultos: tratamiento de estados depresivos de distintos orígenes y sintomatología, p.ej.:

- formas de depresión endógenas, reactivas, neuróticas, orgánicas, enmascaradas (larvadas) e involutivas
- depresión asociada con esquizofrenia y trastornos de la personalidad
- síndromes depresivos causados por estados de presenilidad o senilidad, dolor crónico y enfermedades somáticas crónicas, trastornos del humor depresivos de naturaleza reactiva, neurótica o psicopática.
- síndromes obsesivos-compulsivos.
- fobias y crisis de angustia (ataques de pánico).
- cataplejía asociada con narcolepsia.
- estados dolorosos crónicos.

Niños y adolescentes: -síndromes obsesivos-compulsivos.

- enuresis nocturna (sólo en pacientes mayores de 5 años después de descartar causas orgánicas). Antes de iniciar el tratamiento de la enuresis nocturna de niños y adolescentes con la clomipramina, se deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos para el individuo y considerar posibles terapias alternativas. Se carece de experiencia en niños menores de 5 años. No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de anafranil en niños y adolescentes para el tratamiento de estados depresivos de distintos orígenes y sintomatología, fobias y crisis de angustia (ataques de pánico), cataplejía asociada con narcolepsia y dolor crónico. Por lo tanto, no se recomienda utilizar anafranil para estas indicaciones en niños y adolescentes (de 0 a 17 años).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la clomipramina o a uno de los excipientes, o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos de la familia de las dibenzacepinas.
- anafranil no debe asociarse con un inhibidor de la mao ni administrarse en los 14 días previos o posteriores al tratamiento con un inhibidor de la mao. También está contraindicada la coadministración de inhibidores selectivos y reversibles de la mao-a como la moclobemida.
- infarto de miocardio reciente.
- síndrome congénito de prolongación del intervalo qt.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión V 4.0 del 19 de agosto 2022 allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta V 4.0 del 19 de agosto 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Antes de empezar el tratamiento con Anafranil, se debe tratar la hipopotasemia

La posología debe adaptarse al cuadro individual del paciente. El objetivo es producir un efecto óptimo manteniendo la dosis en el nivel más bajo posible y aumentándola con precaución.

Una vez que se ha obtenido una respuesta, el tratamiento de mantenimiento debe proseguir con la dosis óptima para evitar recidivas. Los pacientes con antecedentes de depresión recurrente requieren un tratamiento de mantenimiento más largo. Es preciso reconsiderar periódicamente la duración del tratamiento de mantenimiento y la necesidad de tratamiento adicional.

Para evitar una posible toxicidad serotoninérgica y la prolongación del intervalo QTc, se recomienda respetar las dosis recomendadas de Anafranil y aumentar la dosis con precaución si se administran conjuntamente medicamentos que prolongan el intervalo QT u otros medicamentos serotoninérgicos.

Debido al riesgo de síntomas de abstinencia, debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento con Anafranil. Por lo tanto, tras un periodo prolongado de uso asiduo de Anafranil, es necesario retirar el medicamento gradualmente y vigilar atentamente al paciente.

Las formulaciones de liberación inmediata (comprimidos recubiertos y cápsulas) y los comprimidos de liberación sostenida son intercambiables en dosis equivalentes.

Depresión, síndromes obsesivo-compulsivos y fobias

Se inicia el tratamiento con 50-75 mg al día (1 comprimido recubierto de 25 mg dos o tres al día o 1 comprimido de liberación sostenida de 75 mg una vez al día [preferiblemente por la tarde]). A continuación, se aumenta la dosis diaria progresivamente, p. ej., a razón de 25 mg cada pocos días (en función de cómo tolere el paciente el medicamento), hasta 100-150 mg, durante la primera semana de tratamiento. En casos graves, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 250 mg al día. Cuando se observa una mejoría clara, se ajusta la dosis diaria hasta un nivel de mantenimiento de 50-100 mg.

Crisis de angustia y agorafobia

Se inicia el tratamiento con 10 mg al día. Si el paciente tolera la medicación, se aumenta la dosis hasta obtener la respuesta deseada. La dosis diaria necesaria varía mucho de un paciente a otro y se sitúa entre 25 mg y 100 mg. Si fuera necesario, se puede aumentar a 150 mg. Es aconsejable no interrumpir el tratamiento durante al menos 6 meses y reducir lentamente la dosis de mantenimiento durante este periodo.

Narcolepsia acompañada de cataplejía

La dosis diaria es de 25-75 mg.

Trastornos dolorosos crónicos

La posología debe adaptarse al paciente (10-150 mg al día), teniendo en cuenta la medicación analgésica administrada concomitantemente (y la posibilidad de reducir el consumo de analgésicos).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (de 65 años y mayores)

Los pacientes ancianos suelen responder más intensamente a Anafranil que los pacientes de edades intermedias, por lo que Anafranil debe usarse con precaución en los pacientes ancianos, y las dosis se deben aumentar con cautela. Se inicia el tratamiento con 10 mg al día. Posteriormente se aumenta la dosis de manera gradual, hasta un nivel óptimo de 30-50 mg al día, que se debe alcanzar aproximadamente en 10 días y después se mantiene hasta el final del tratamiento.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Los adolescentes suelen responder más intensamente a Anafranil que los pacientes de edades intermedias, de modo que Anafranil debe usarse con precaución en los adolescentes, y las dosis se deben aumentar con cautela.

Síndromes obsesivo-compulsivos

La dosis inicial es de 25 mg al día y se debe aumentar de manera progresiva (también se puede repartir en varias tomas) durante las dos primeras semanas, siempre que el paciente la tolere, hasta un máximo diario de 3 mg/kg o de 100 mg, lo que sea menor. A partir de entonces, la dosis se puede aumentar gradualmente en el curso de las semanas siguientes hasta un máximo diario de 3 mg/kg o 200 mg, lo que sea menor.

Enuresis nocturna

Dosis diaria inicial para la primera semana en niños de:

- 5-8 años, 20-30 mg;
- 9-12 años, 25-50 mg;
- mayores de 12 años, 25-75 mg.

Posteriormente, se pueden administrar dosis mayores a los pacientes que no respondan totalmente a las dosis inferiores. Por lo general, los comprimidos recubiertos se deben administrar en una sola toma después de la cena, pero si el niño se orina en la cama al comienzo de la noche, una parte de la dosis se debe administrar antes (a las 4 de la tarde). Una vez que se ha conseguido la respuesta deseada, se debe continuar el tratamiento (durante 1-3 meses) y reducir la dosis gradualmente. No se tiene experiencia en menores de 5 años.

Disfunción renal

Anafranil debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción renal

Disfunción hepática

Anafranil debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática

Modo de administración

El modo de administración (oral o parenteral) debe adaptarse al cuadro individual del paciente. Los comprimidos de liberación sostenida deben ingerirse enteros. Los comprimidos divisibles de

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

liberación sostenida pueden partirse por la mitad para adaptar la posología de forma individual, pero no deben masticarse.

Anafranil se puede tomar con o sin alimentos.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Los efectos indeseados son generalmente leves y transitorios, y desaparecen con el tratamiento continuo o la reducción de la dosis. No siempre se correlacionan con la concentración plasmática o la dosis de fármaco. A menudo es difícil distinguir ciertos efectos indeseados de los síntomas de la depresión, como la fatiga, los trastornos del sueño, la agitación, la angustia o ansiedad, el estreñimiento y la sequedad bucal.

Se debe interrumpir la administración de Anafranil si ocurren reacciones neurológicas o psiquiátricas graves.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros Leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia

Trastornos cardíacos

Frecuentes Taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión ortostática y cambios electrocardiográficos clínicamente irrelevantes (p. ej., cambios del segmento ST y de la onda T) en pacientes con una condición cardíaca normal

Infrecuentes Arritmias, aumento de la tensión arterial

Muy raros Trastornos de la conducción (p. ej., ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, alteraciones de PQ, bloqueo de rama, taquicardia ventricular en entorchado, sobre todo en pacientes con hipopotasemia)

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes Acúfenos

Trastornos endocrinos

Muy raros Secreción inapropiada de vasopresina (SIADH)

Trastornos oculares

Muy frecuentes Trastorno de la acomodación visual, visión

borrosa Frecuentes Midriasis

Muy raros Glaucoma

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas, sequedad bucal, estreñimiento

Frecuentes Vómitos, trastornos gastrointestinales, diarrea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes Cansancio

Muy raros Edema (local o generalizado), alopecia, hiperpirexia

Trastornos hepatobiliares

Muy raros Hepatitis con o sin ictericia

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Reacciones anafilácticas y anafilactoides, incluida la hipotensión

Pruebas complementarias

Muy frecuentes Aumento de peso

Frecuentes Cifras de aminotransferasas elevadas

Muy raros Anomalías en el electroencefalograma

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Aumento del apetito

Frecuentes Disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, temblores, cefalea, mioclonía, somnolencia
Frecuentes	Trastorno del habla, parestesias, hipertonia, disgeusia, deterioro de la memoria, problemas de atención
Infrecuentes	Convulsiones, ataxia
Muy raros	Síndrome maligno por neurolepticos
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Desasosiego
Frecuentes	Estado de confusión, desorientación, alucinaciones (especialmente en los pacientes ancianos y en los pacientes con enfermedad de Parkinson), ansiedad, agitación, trastorno del sueño, manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravamiento de la depresión, insomnio, pesadillas, delirio
Infrecuentes	Activación de síntomas psicóticos
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Trastorno de la micción
Muy raros	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Trastorno de la libido, disfunción eréctil
Frecuentes	Galactorrea, aumento de tamaño de las mamas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Bostezos
Muy raros	Alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hiperhidrosis
Frecuentes	Dermatitis alérgica (exantema, urticaria), reacciones de fotosensibilidad, prurito
Muy raros	Púrpura
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos

Otras reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales con las formas farmacéuticas orales o inyectables (i.m. o i.v.) de Anafranil a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto. Como estas reacciones las comunica voluntariamente una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema nervioso

De frecuencia desconocida: Síndrome serotoninérgico, trastorno extrapiramidal (incluidas acatisia y discinesia tardía).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

De frecuencia desconocida: Rabdomiólisis (como complicación del síndrome maligno por neurolépticos).

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

De frecuencia desconocida: Insuficiencia eyaculatoria, eyaculación tardía.

Pruebas complementarias

De frecuencia desconocida: Aumento de la prolactina en sangre.

Síntomas de abstinencia

Con la retirada o la disminución brusca de la dosis usualmente se manifiestan los síntomas siguientes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo y ansiedad.

Fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos realizados principalmente en pacientes mayores de 50 años han revelado un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que da lugar a este mayor riesgo.

Población geriátrica

Los pacientes ancianos son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares. Su capacidad para metabolizar y eliminar fármacos puede ser menor, lo que aumenta el riesgo de elevación de las concentraciones plasmáticas al administrar dosis terapéuticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

En posología:

- **Introducción**
- **La respuesta adecuada puede tardar en alcanzarse un tiempo comprendido entre 10 días y 4 semanas lo que debería considerarse antes de proceder a realizar un cambio de pauta de dosificación, ya que un incremento de la dosis no reduce este periodo de latencia, pero si podría favorecer la presentación de reacciones adversas.**
- **Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, y fobias:**

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En tratamientos crónicos, cada 6-12 meses se evaluará la necesidad de continuar con el mismo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones en el apartado de reacciones adversas:

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Los efectos indeseados son generalmente leves y transitorios, y desaparecen con el tratamiento continuo o la reducción de la dosis. No siempre se correlacionan con la concentración plasmática o la dosis de fármaco. A menudo es difícil distinguir ciertos efectos indeseados de los síntomas de la depresión, como la fatiga, los trastornos del sueño, la agitación, la angustia o ansiedad, el estreñimiento y la sequedad bucal.

Se debe interrumpir la administración de Anafranil si ocurren reacciones neurológicas o psiquiátricas graves.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros Leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia

Trastornos cardiacos

Frecuentes Taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión ortostática y cambios electrocardiográficos clínicamente irrelevantes (p. ej., cambios del segmento ST y de la onda T) en pacientes con una condición cardíaca normal

Infrecuentes Arritmias, aumento de la tensión arterial

Muy raros Trastornos de la conducción (p. ej., ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, alteraciones de PQ, bloqueo de rama, taquicardia ventricular en entorchado, sobre todo en pacientes con hipopotasemia)

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes Acúfenos

Trastornos endocrinos

Muy raros Secreción inapropiada de vasopresina (SIADH)

Trastornos oculares

Muy frecuentes Trastorno de la acomodación visual, visión

borrosa Frecuentes Midriasis

Muy raros Glaucoma

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas, sequedad bucal, estreñimiento

Frecuentes Vómitos, trastornos gastrointestinales, diarrea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes Cansancio

Muy raros Edema (local o generalizado), alopecia, hiperpirexia

Trastornos hepatobiliares

Muy raros Hepatitis con o sin ictericia

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Reacciones anafilácticas y anafilactoides, incluida la hipotensión

Pruebas complementarias

Muy frecuentes Aumento de peso

Frecuentes Cifras de aminotransferasas elevadas

Muy raros Anomalías en el electroencefalograma

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Aumento del apetito

Frecuentes Disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, temblores, cefalea, mioclonía, somnolencia
Frecuentes	Trastorno del habla, parestesias, hipertonia, disgeusia, deterioro de la memoria, problemas de atención
Infrecuentes	Convulsiones, ataxia
Muy raros	Síndrome maligno por neurolepticos
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Desasosiego
Frecuentes	Estado de confusión, desorientación, alucinaciones (especialmente en los pacientes ancianos y en los pacientes con enfermedad de Parkinson), ansiedad, agitación, trastorno del sueño, manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravamiento de la depresión, insomnio, pesadillas, delirio
Infrecuentes	Activación de síntomas psicóticos
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Trastorno de la micción
Muy raros	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Trastorno de la libido, disfunción eréctil
Frecuentes	Galactorrea, aumento de tamaño de las mamas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Bostezos
Muy raros	Alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hiperhidrosis
Frecuentes	Dermatitis alérgica (exantema, urticaria), reacciones de fotosensibilidad, prurito
Muy raros	Púrpura
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos

Otras reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales con las formas farmacéuticas orales o inyectables (i.m. o i.v.) de Anafranil a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto. Como estas reacciones las comunica voluntariamente una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema nervioso

De frecuencia desconocida: Síndrome serotoninérgico, trastorno extrapiramidal (incluidas acatisia y discinesia tardía).

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

De frecuencia desconocida: Rabdomiólisis (como complicación del síndrome maligno por neurolépticos).

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

De frecuencia desconocida: Insuficiencia eyaculatoria, eyaculación tardía.

Pruebas complementarias

De frecuencia desconocida: Aumento de la prolactina en sangre.

Síntomas de abstinencia

Con la retirada o la disminución brusca de la dosis usualmente se manifiestan los síntomas siguientes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo y ansiedad.

Fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos realizados principalmente en pacientes mayores de 50 años han revelado un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que da lugar a este mayor riesgo.

Población geriátrica

Los pacientes ancianos son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares. Su capacidad para metabolizar y eliminar fármacos puede ser menor, lo que aumenta el riesgo de elevación de las concentraciones plasmáticas al administrar dosis terapéuticas.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto, la información para prescribir y la declaración sucinta al presente concepto.

3.1.9.11 SLINDA®

Expediente : 20167766
Radicado : 20221281227
Fecha : 30/12/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 4 mg drospirenona

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticonceptivo oral

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos con solo progestágeno (pops) como slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- O hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- O insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- O presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- O existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- O trastorno tromboembólico venoso activo.
- O hemorragia vaginal no diagnosticada.
- O embarazo
- O antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- O insuficiencia adrenal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio

Trastornos vasculares

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (tev) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (tev en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo ($rr=1,24$) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (aco), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de aco combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman aco combinados es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con aco, al efecto biológico de los acos o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con aco suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado acos.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman aco combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con acos.

Otros tumores

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo ectópico

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Suspenda slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con slinda.

Diabetes

A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones

Si durante el uso de slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de slinda.

Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen slinda.

El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; corea de sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones y advertencias. Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas.

La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por vih (sida) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido slinda.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido, de alteraciones gastrointestinales o en caso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. La globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Inserto Versión 8 allegado mediante radicado No. 20221281227

Nueva dosificación

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida (ver sección “Toma de Slinda con alimentos y bebida”). Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica “JUE”) y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición “Inicio”. De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior. Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.
- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico. Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP) Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.
- Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).
Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.
- Después del parto.
Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.

Puede encontrar más información la lactancia en la sección 2 (Embarazo y lactancia).
- Después de un aborto.
Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si tiene menos de 24 horas de retraso en la toma de una sola tableta, tome la tableta olvidada tan pronto como lo acuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez.

Si tiene más de 24 horas de retraso en la toma de cualquier tableta del activo color blanco, tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo, y use un método anticonceptivo adicional (como un preservativo) durante los 7 días posteriores. Luego, continúe tomando las tabletas la hora habitual. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila): Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimos 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidados.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 24 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 24 horas, siga los consejos del apartado "Si olvida tomar Slinda".

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de posología del producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida (ver sección “Toma de Slinda con alimentos y bebida”). Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica “JUE”) y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición “Inicio”. De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior. Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.
- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico. Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- **Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP)** Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.
 - **Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).**
Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.
 - **Después del parto.**
Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.
- Puede encontrar más información la lactancia en la sección 2 (Embarazo y lactancia).
- **Después de un aborto.**
Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si tiene menos de 24 horas de retraso en la toma de una sola tableta, tome la tableta olvidada tan pronto como lo acuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si tiene más de 24 horas de retraso en la toma de cualquier tableta del activo color blanco, tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo, y use un método anticonceptivo adicional (como un preservativo) durante los 7 días posteriores. Luego, continúe tomando las tabletas la hora habitual. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida.

Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila): Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimas 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidadas.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 24 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 24 horas, siga los consejos del apartado “Si olvida tomar Slinda”.

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 8 de diciembre de 2022 allegado mediante radicado No. 20221281227

3.1.9.12 MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20221281340
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel micronizado

Forma farmacéutica: implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares

Indicaciones:

Anticoncepción menorragia idiopática y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado;
Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
Infección del aparato genital inferior;
Endometritis posparto;
Aborto infectado en los últimos tres meses;
Cervicitis;
Displasia cervical;
Malignidad uterina o cervical;
Tumores dependientes de progestágenos;
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones exista o se presente por primera vez, mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

O migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
O indicadores de isquemia cerebral transitoria
O cefalea excepcionalmente intensa
O ictericia
O aumento marcado en la presión arterial

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

O enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
O tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando mirena se utiliza en esta indicación.

O 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.

O los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

O los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático

O la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un estudio citológico cervicouterino si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo tanto, se deben cumplir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de mirena.

Si la mujer continúa usando mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del año 7 del uso de mirena, 26% y 28% de las usuarias de mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es tener múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un diu, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un diu pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

O mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante

O mujeres con un imc mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el imc.

Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de mirena.

Un mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de diu (n = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de mirena y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de diu de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (n = 39,009 mujeres que utilizan mirena o diu de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (ic del 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 2: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

el riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con útero invertido.

Embarazo ectópico

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior; especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue aproximadamente 0.1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos x para localizar mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las usuarias de mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS 27 del 25 abr 2022 allegado mediante radicado No. 20221281340
- Información para prescribir versión CCDS 27 del 25 abr 2022 allegado mediante radicado No. 20221281340

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina. Es eficaz durante 8 años para anticoncepción y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática y protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos. Para consultar el momento justo de extracción/sustitución, consultar la sección "Extracción/sustitución"

La tasa de liberación in vivo de levonorgestrel a los 24 días de la colocación es de aproximadamente 21 µg/día, y disminuye de forma continua a aproximadamente 19 µg/día después de 1 año, a 11 µg/día después de 5 años y a 7 µg/día después de 8 años de uso.

El promedio de la tasa de liberación diaria de levonorgestrel es de aproximadamente 20 µg/día durante el primer año, 15 µg/día durante los primeros 5 años y 13 µg/día durante el periodo completo de uso de 8 años

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

En tabla 1 que figura a continuación se presenta la eficacia anticonceptiva de Mirena hasta los 8 años, cuando se coloca según las instrucciones de inserción.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, Datos agrupados de los ensayos de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineffectividad (%) [*]	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.34
Año 7 Índice de Pearl	0.40
Año 8 Índice de Pearl	0.00
Años 6-8 Tasa acumulada de ineffectividad (%) [*]	0.68

* Estimación de Kaplan-Meier

- Inserción y extracción/sustitución

Inserción

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que insertar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital.

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto durante el primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasa considerablemente, considere la posibilidad de esperar hasta las 12 semanas posteriores al parto. En caso de una inserción difícil y/o un dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y deben tomarse las medidas adecuadas, como la exploración física y el ultrasonido.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Extracción/Sustitución

Anticoncepción

El sistema debe ser extraído o sustituido al cabo de 8 años

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo. A fin garantizar la continuidad de la anticoncepción, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o iniciarse un método anticonceptivo alternativo.

Menorragia idiopática

Se debe retirar o sustituir el sistema en caso de que regresen los síntomas de menorragia idiopática. Si los síntomas no han vuelto a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar la posibilidad de seguir utilizando el sistema. Se debe extraer o sustituir después de 8 años como máximo.

Protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. Se debe extraer o sustituir el sistema después de 5 años.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mirena se extrae tirando con cuidado de los hilos con unas pinzas. El uso de una fuerza excesiva durante la extracción puede causar daños al dispositivo. Después de extraer Mirena, se debe examinar el sistema para asegurarse de que esté intacto.

Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales suelen impedir que el cilindro se desprenda completamente de la estructura en T.

Si no puede ver los hilos, determine la ubicación del sistema mediante ultrasonido u otro método. Si el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse con unas pinzas angostas. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

Si la usuaria desea seguir utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema en el momento de la extracción.

- Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Mirena se suministra con una tarjeta de recordatorio para la paciente en el envase externo. Complete la tarjeta de recordatorio para la paciente y entréguesela después de la inserción.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado de la presión arterial
- Enfermedad arterial grave, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio
- Tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas de diagnóstico.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de Levonorgestrel pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Se debe realizar una citología cervicouterina según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del Profesional de la Salud. Se debe descartar embarazo y enfermedades de transmisión sexual, y tratar con éxito las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Por lo tanto, se deben seguir cuidadosamente las instrucciones para inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y la extracción pueden estar asociadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

El sangrado irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Sangrado infrecuente/amenorrea

En las mujeres en edad fértil, el sangrado infrecuente y la amenorrea se desarrollan gradualmente en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Al final del octavo año de uso de Mirena, el 26% y el 34% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado infrecuente y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con terapia continua de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad inflamatoria pélvica son múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener graves consecuencias y disminuir la fertilidad, así como aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Se puede insertar un nuevo sistema en el momento de la extracción, siempre que se haya descartado un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al ampliar el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizaban Mirena o un DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante todo el periodo de 5 años fue de 2.0 (IC de 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

El estudio demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas con un mayor riesgo de perforación (consultar la Tabla 2). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación $\leq$ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación $>$ 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en las mujeres con útero fijo en retroversión.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en el abdomen bajo, especialmente si se relaciona con ausencia de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los ensayos clínicos, la tasa de embarazos ectópicos con Mirena fue de aproximadamente 0.1% al año. En un estudio de cohortes prospectivo comparativo no intervencionista y a gran escala con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazos ectópicos con Mirena fue de 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, la probabilidad relativa de embarazo ectópico aumenta.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. El diagnóstico por ultrasonido puede utilizarse para confirmar la posición correcta del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las mujeres que utilizan Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos adversos

- Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, por el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y por el 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Al mismo tiempo, 0% experimenta amenorrea y 11% sangrado infrecuente durante los primeros 90 días, y aumenta a 16% y 57% al final del primer año de uso, respectivamente.

Al final del octavo año de uso de Mirena, el 3% y el 10% de las usuarias de Mirena experimentan sangrados prolongados y sangrados irregulares, respectivamente; el 34% de las usuarias de Mirena presentan amenorrea y el 26% sangrado infrecuente.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

- Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla 3 se resume la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento (ADRs) reportadas con Mirena. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y desconocida. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año. Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos	Dolor	Náuseas			

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
gastrointestinales	pélvico/abdominal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Flujo genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Dolor mamario** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

*** Esta frecuencia se basa en un estudio de cohortes prospectivo comparativo no intervencionista y a gran escala en usuarias de DIU que demostró que la lactancia materna en el momento de la colocación y de la colocación hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes de la perforación (consultar la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En los ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a las mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".

Un estudio diferente con 362 mujeres que han utilizado Mirena durante más de 5 años mostró un perfil consistente de reacciones adversas en los Años 6 hasta 8.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta. Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual. Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, consultar la sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena:

Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluyendo la sepsis por estreptococo grupo A) después de insertado el DIU (vea la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Mirena

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

Se desconoce la influencia de estos fármacos en la eficacia de Mirena, pero se cree que no tiene una gran importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel:

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzimas), por ejemplo:

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En posología:

○ **En inserción**

- Antes de la inserción, la paciente debe haber sido examinada cuidadosamente para poder detectar cualquier contraindicación a la inserción de sistema de liberación intrauterino (SLI). El embarazo debe descartarse antes de la inserción. Antes de utilizar este producto debe considerarse la posibilidad de ovulación y de concepción. Mirena® no está indicado para su empleo como anticonceptivo postcoital.
- Cambio desde otro método anticonceptivo (ej., anticonceptivos hormonales combinados, implantes)
 - Mirena® se puede insertar inmediatamente si se puede asegurar que la mujer no está embarazada.
 - Necesidad de anticoncepción de apoyo: Si han pasado más de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual, la mujer debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales o debe utilizar protección anticonceptiva adicional los siguientes 7 días.
- Después de la inserción, la mujer debe ser re-examinada al cabo de 4 a 12 semanas para comprobar los hilos y asegurar que el dispositivo esté en la posición correcta. La exploración física sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial.

En advertencias:

- **Trastornos psiquiátricos**
 - Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su profesional sanitario en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.
- **Información relevante sobre algunos de los componentes de Mirena®**
 - La estructura en forma de T de Mirena® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en caso de un reconocimiento por rayos X.
- **Precauciones en el momento de la retirada**
 - El uso de fuerza excesiva/instrumentos afilados durante la extracción puede provocar la rotura del dispositivo. Por lo tanto, tras la extracción de Mirena®, se debe examinar el dispositivo para asegurarse de que se ha extraído por completo.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de reacciones adversas e interacciones:

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

- Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, por el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y por el 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Al mismo tiempo, 0% experimenta amenorrea y 11% sangrado infrecuente durante los primeros 90 días, y aumenta a 16% y 57% al final del primer año de uso, respectivamente.

Al final del octavo año de uso de Mirena, el 3% y el 10% de las usuarias de Mirena experimentan sangrados prolongados y sangrados irregulares, respectivamente; el 34% de las usuarias de Mirena presentan amenorrea y el 26% sangrado infrecuente.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

- Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla 3 se resume la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento (ADRs) reportadas con Mirena. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$) y desconocida. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año. Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos	Dolor	Náuseas			

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
gastrointestinales	pélvico/abdominal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Flujo genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Dolor mamario** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: “frecuentes”

**Ensayos de protección endometrial: “muy frecuentes”

*** Esta frecuencia se basa en un estudio de cohortes prospectivo comparativo no intervencionista y a gran escala en usuarias de DIU que demostró que la lactancia materna en el momento de la colocación y de la colocación hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes de la perforación (consultar la sección

"Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En los ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a las mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".

Un estudio diferente con 362 mujeres que han utilizado Mirena durante más de 5 años mostró un perfil consistente de reacciones adversas en los Años 6 hasta 8.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta. Los hilos para la extracción pueden sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, consultar la sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena:

Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluyendo la sepsis por estreptococo grupo A) después de insertado el DIU (vea la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Mirena

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

Se desconoce la influencia de estos fármacos en la eficacia de Mirena, pero se cree que no tiene una gran importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel:

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzimas), por ejemplo:

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.13 LUVOX 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 59491
Radicado : 20221279255
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contine 100 mg de maleato de fluvoxamina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la depresión y estado depresivo, desorden obsesivo compulsivo, desorden de ansiedad social

Contraindicaciones:

en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoamina oxidasa (imao).
el tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse: dos semanas después de la interrupción de un imao irreversible ó el día siguiente después de la interrupción de un imao reversible.
interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier imao.
las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón.
hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo, lactancia.
Contraindicado en menores de 18 años para tratamiento de la depresión.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

suicidio/ideas suicidas o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberá vigilárseles estrictamente.

los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

la supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de la dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y si estos síntomas se presentan buscar asesoría médica inmediatamente.

población pediátrica: fluvoxamina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años excepto para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños. Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas.

además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad): en metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

población geriátrica: los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y las dosis deben siempre realizarse con precaución.

acatisia/inquietud psicomotora: la utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.

insuficiencia renal y hepática: los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse.

trastornos del sistema nervioso: aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente.

El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia.

en ocasiones raras, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo.

trastornos metabólicos y de la nutrición: como ocurre con otros IRS, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores.

el control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes.

las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de los primeros dos meses de tratamiento.

trastornos oculares: se ha reportado midriasis en asociación con IRS tales como fluvoxamina. Por tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

trastornos hematológicos: existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas, como por ejemplo sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica, con los IRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman IRS, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos (AT), ácido acetilsalicílico, los AINE) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (por ejemplo, trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

trastornos cardíacos: cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo QT/ torsade de pointes. Por tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos.

fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardíaca (2-6 latidos por minuto).

terapia electroconvulsiva (TEC): existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y TEC; por tanto, se recomienda precaución.

reacciones de abstinencia: es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad,

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitaciones, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes ellos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente.

manía/hipomanía: fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maniaca.

disfunción sexual: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs)/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los isrs/irsn.

fertilidad, embarazo y lactancia

embarazo: los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) durante el embarazo, particularmente a final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de hppn por 1000 embarazos.

no debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo.

algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de exposición durante el tercer trimestre a isrs y puede requerir hospitalización prolongada.

lactancia: fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan.

fertilidad: los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas: fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión CCDS000052 versión 13 allegado mediante radicado No. 20221279255
- Información para prescribir versión CCDS000052 versión 13 allegado mediante radicado No. 20221279255

Nueva dosificación

Depresión:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg o 100 mg, administrados en la noche como una sola dosis. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente hasta que se logre la dosis efectiva. La dosis efectiva es 100 mg por día y debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente. Se han administrado dosis de hasta 300 mg por día. Las dosis mayores de 150 mg deben suministrarse en dosis divididas.

De acuerdo con la declaración de consenso de la OMS, los medicamentos antidepresivos deben continuarse durante al menos 6 meses después de la recuperación de un episodio depresivo. La dosis recomendada de fluvoxamina para la prevención de la depresión recurrente es una sola dosis diaria fija de 100 mg.

Trastorno compulsivo obsesivo:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg por día durante 3-4 días. La dosis efectiva usualmente está entre 100 mg y 300 mg por día. La dosis debe aumentarse gradualmente hasta lograr la dosis efectiva de máximo 300 mg por día.

Dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una sola dosis preferiblemente en la noche. Se recomienda que las dosis diarias totales de más de 150 mg se administren en 2 o 3 dosis divididas.

Si se ha obtenido buena respuesta terapéutica, el tratamiento puede continuarse a la dosis ajustada individualmente. Si no se observa mejora dentro de las 10 semanas, debe reconsiderarse el tratamiento con fluvoxamina. Aunque no existen estudios sistemáticos para responder la pregunta de ¿cuánto tiempo debe continuar el tratamiento con fluvoxamina? el trastorno obsesivo compulsivo es una condición crónica y se considera razonable continuar por más de 10 semanas en los pacientes que responden al tratamiento. Se debe ajustar cuidadosamente la dosis considerando las características específicas de cada paciente, manteniéndolo a la dosis efectiva más baja. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse periódicamente. Algunos clínicos defienden la psicoterapia conductual concomitante en los pacientes que responden bien a la farmacoterapia.

Niños y adolescentes:

La dosis inicial para niños de 8 años en adelante y para adolescentes es 25 mg por día, preferiblemente al momento de acostarse. Aumentar cada 4-7 días en incrementos de 25 mg según se tolere, hasta que se logre la dosis efectiva. La dosis efectiva usualmente está entre 50

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg y 200 mg por día, la dosis máxima en niños no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda que las dosis totales diarias de más de 50 mg se administren en dos dosis divididas. Si las dos dosis divididas no son iguales, la dosis más grande debe administrarse al momento de acostarse.

Síntomas de abstinencia observados al momento de la interrupción de fluvoxamina:

Debe evitarse la interrupción abrupta. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluvoxamina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de abstinencia. Los síntomas de abstinencia ocurren después de la disminución de la dosis o al momento de la interrupción del tratamiento, por lo tanto, deberá considerarse el reinicio de la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, a una velocidad más gradual.

Insuficiencia hepática o renal:

Los pacientes que sufren de insuficiencia hepática o renal deben iniciar a una dosis baja y someterse a vigilancia cuidadosa.

Método de administración:

Las tabletas de fluvoxamina deben ingerirse con agua y sin masticarlas

Nuevas contraindicaciones

Las tabletas de Luvox® están contraindicadas en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse:

- Dos semanas después de la interrupción de un IMAO irreversible o
- El siguiente día después de interrumpir un IMAO reversible (p. ej., moclobemida, linezolid).

Interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier IMAO.

Las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón y pimizida.

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Embarazo, lactancia.

Contraindicado en menores de 18 años para el tratamiento de la depresión.

Nuevas precauciones o advertencias

Suicidio/Ideas suicidas o empeoramiento clínico:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberán vigilárseles estrictamente.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

La supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y, si estos síntomas se presentan, buscar asesoría médica inmediatamente.

Población pediátrica:

Fluvoxamina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años excepto para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños. Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas.

Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Adultos jóvenes (de 18 a 24 años):

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Población geriátrica:

Los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y la dosificación debe siempre realizarse con precaución.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acatisia/Inquietud psicomotora:

La utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.

Insuficiencia renal y hepática:

Los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente.

El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse.

Trastornos del sistema nervioso:

Aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia.

En raras ocasiones, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo.

Trastornos metabólicos y de la nutrición:

Como ocurre con otros ISRS, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores.

El control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de las dos semanas de tratamiento.

Trastornos oculares:

Se ha reportado midriasis en asociación con ISRS tales como fluvoxamina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

Trastornos hematológicos:

Existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas como, por ejemplo, sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica/postparto, con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los Antidepresivos Tricíclicos (AT), ácido acetilsalicílico, AINEs) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (p. ej., trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

Los ISRS/IRSN pueden incrementar el riesgo de hemorragia postparto.

Trastornos cardíacos:

Cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo QT/Torsade de Pointes. Por lo tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos.

Fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardíaca (2-6 latidos por minuto).

Trastornos dermatológicos:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de fluvoxamina. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento. Si se producen reacciones cutáneas, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con fluvoxamina y se vigilar estrechamente al paciente.

Terapia electroconvulsiva (TEC):

Existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y TEC, por lo tanto, se recomienda precaución.

Reacciones de abstinencia:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitaciones, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes estos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente.

Manía/Hipomanía:

Fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maníaca.

Disfunción sexual:

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual.

Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Neonato (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1.000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de HPPN por 1.000 embarazos.

No debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

Se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo.

Algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de la exposición durante el tercer trimestre a ISRS y pueden requerir hospitalización prolongada.

Datos observacionales indican un incremento del riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a ISRS en el mes anterior al nacimiento.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lactancia:

Fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por lo tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan.

Fertilidad:

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Máquinas:

Fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por lo tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega soporte clínico para la ampliación en el grupo etario a partir de los 8 años en la indicación “trastorno obsesivo compulsivo”; por consiguiente, la Sala recomienda aprobar la indicación en los siguientes términos:

Indicación:

Terapia de segunda línea en pacientes con trastornos obsesivo compulsivo en pacientes a partir de los 8 años de edad quienes no ha respondido favorablemente a terapia psicológica previa.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Depresión:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg o 100 mg, administrados en la noche como una sola dosis. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente hasta que se logre la dosis efectiva. La dosis efectiva es 100 mg por día y debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente. Se han administrado dosis de hasta 300 mg por día. Las dosis mayores de 150 mg deben suministrarse en dosis divididas.

De acuerdo con la declaración de consenso de la OMS, los medicamentos antidepresivos deben continuarse durante al menos 6 meses después de la recuperación de un episodio

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

depresivo. La dosis recomendada de fluvoxamina para la prevención de la depresión recurrente es una sola dosis diaria fija de 100 mg.

Trastorno compulsivo obsesivo:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg por día durante 3-4 días. La dosis efectiva usualmente está entre 100 mg y 300 mg por día. La dosis debe aumentarse gradualmente hasta lograr la dosis efectiva de máximo 300 mg por día.

Dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una sola dosis preferiblemente en la noche. Se recomienda que las dosis diarias totales de más de 150 mg se administren en 2 o 3 dosis divididas.

Si se ha obtenido buena respuesta terapéutica, el tratamiento puede continuarse a la dosis ajustada individualmente. Si no se observa mejora dentro de las 10 semanas, debe reconsiderarse el tratamiento con fluvoxamina. Aunque no existen estudios sistemáticos para responder la pregunta de ¿cuánto tiempo debe continuar el tratamiento con fluvoxamina? el trastorno obsesivo compulsivo es una condición crónica y se considera razonable continuar por más de 10 semanas en los pacientes que responden al tratamiento. Se debe ajustar cuidadosamente la dosis considerando las características específicas de cada paciente, manteniéndolo a la dosis efectiva más baja. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse periódicamente. Algunos clínicos defienden la psicoterapia conductual concomitante en los pacientes que responden bien a la farmacoterapia.

Niños y adolescentes:

La dosis inicial para niños de 8 años en adelante y para adolescentes es 25 mg por día, preferiblemente al momento de acostarse. Aumentar cada 4-7 días en incrementos de 25 mg según se tolere, hasta que se logre la dosis efectiva. La dosis efectiva usualmente está entre 50 mg y 200 mg por día, la dosis máxima en niños no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda que las dosis totales diarias de más de 50 mg se administren en dos dosis divididas. Si las dos dosis divididas no son iguales, la dosis más grande debe administrarse al momento de acostarse.

Síntomas de abstinencia observados al momento de la interrupción de fluvoxamina:

Debe evitarse la interrupción abrupta. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluvoxamina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de abstinencia. Los síntomas de abstinencia ocurren después de la disminución de la dosis o al momento de la interrupción del tratamiento, por lo tanto, deberá considerarse el reinicio de la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, a una velocidad más gradual.

Insuficiencia hepática o renal:

Los pacientes que sufren de insuficiencia hepática o renal deben iniciar a una dosis baja y someterse a vigilancia cuidadosa.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Método de administración:

Las tabletas de fluvoxamina deben ingerirse con agua y sin masticarlas

Nuevas contraindicaciones

Las tabletas de Luvox® están contraindicadas en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse:

- **Dos semanas después de la interrupción de un IMAO irreversible o**
- **El siguiente día después de interrumpir un IMAO reversible (p. ej., moclobemida, linezolid).**

Interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier IMAO.

Las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón y pimozida.

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Embarazo, lactancia.

Contraindicado en menores de 18 años para el tratamiento de la depresión.

Nuevas precauciones y advertencias

Suicidio/Ideas suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberán vigilárseles estrictamente.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

La supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y, si estos síntomas se presentan, buscar asesoría médica inmediatamente.

Población pediátrica:

Fluvoxamina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años excepto para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños. Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas.

Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Adultos jóvenes (de 18 a 24 años):

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Población geriátrica:

Los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y la dosificación debe siempre realizarse con precaución.

Acatisia/Inquietud psicomotora:

La utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.

Insuficiencia renal y hepática:

Los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse.

Trastornos del sistema nervioso:

Aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia.

En raras ocasiones, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo.

Trastornos metabólicos y de la nutrición:

Como ocurre con otros ISRS, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores.

El control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes.

Las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de las dos semanas de tratamiento.

Trastornos oculares:

Se ha reportado midriasis en asociación con ISRS tales como fluvoxamina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

Trastornos hematológicos:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas como, por ejemplo, sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica/postparto, con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los Antidepresivos Tricíclicos (AT), ácido acetilsalicílico, AINEs) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (p. ej., trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

Los ISRS/IRSN pueden incrementar el riesgo de hemorragia postparto.

Trastornos cardíacos:

Cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo QT/Torsade de Pointes. Por lo tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos.

Fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardíaca (2-6 latidos por minuto).

Trastornos dermatológicos:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de fluvoxamina. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento. Si se producen reacciones cutáneas, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con fluvoxamina y se vigilar estrechamente al paciente.

Terapia electroconvulsiva (TEC):

Existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y TEC, por lo tanto, se recomienda precaución.

Reacciones de abstinencia:

Es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitaciones, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes estos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente.

Manía/Hipomanía:

Fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maníaca.

Disfunción sexual:

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual.

Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Neonato (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1.000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de HPPN por 1.000 embarazos.

No debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

Se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo.

Algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de la exposición durante el tercer trimestre a ISRS y pueden requerir hospitalización prolongada.

Datos observacionales indican un incremento del riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a ISRS en el mes anterior al nacimiento.

Lactancia:

Fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por lo tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan.

Fertilidad:

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Máquinas:

Fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por lo tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.14 VOXAMIN® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 226058
Radicado : 20181188070 / 20211166074
Fecha : 19/08/2021
Interesado : LABORATORIOS INCOBRA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de maleato de fluvoxamina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de la enfermedad depresiva. Tratamiento de la enfermedad obsesivo-compulsiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, y menores de 16 años. No se debe administrar concomitantemente o antes de dos semanas de terminado el tratamiento con inhibidores de la mao (imao). Los pacientes que presenten insuficiencia hepática y/o renal. Deben comenzar con una dosis baja y deben ser cuidadosamente monitoreados, puede potenciar los efectos del alcohol. Se recomienda su administración cuidadosa en pacientes epilépticos.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica presentada por el interesado en el radicado 20211166074 de 19/08/2021 para VOXAMIN TABLETA RECUBIERTA. Por lo anterior, el Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora solicita conceptuar acerca de la dosificación, por cuanto existe diferencia en la posología y grupo etario presentada por el interesado, con respecto a la información aprobada.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que con base en la información bibliográfica aportada se recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Posología y Grupo etario:

Depresión

Adultos:

La dosis recomendada es de 100 mg al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 50 mg o 100 mg como toma única por la noche. Si es necesario, la dosis se debe ajustar a las 3 o 4 semanas de iniciado el tratamiento y a partir de entonces cuando se considere clínicamente apropiado. Aunque con dosis más altas existe un mayor riesgo de reacciones adversas, si después de varias semanas de tratamiento con la dosis recomendada la respuesta terapéutica es insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento gradual de la dosis hasta 300 mg al día.

La dosis de hasta 150 mg se pueden administrar con una única toma preferentemente por la noche. Se recomienda que dosis diarias totales superiores a 150 mg se administren en 2 o 3 tomas. Los ajustes en la dosificación se deben realizar con cuidado y teniendo en cuenta la situación de cada paciente, para que este reciba la dosis efectiva más baja. Los pacientes con depresión se deben tratar durante un tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que se encuentran libres de síntomas.

Población pediátrica: Fluvoxamina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. No se ha establecido la eficacia y seguridad de fluvoxamina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pediatría.

Trastorno Obsesivo Compulsivo

Adultos: La dosis recomendada se sitúa entre 100 mg y 300 mg al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 50 mg al día. Aunque con dosis más altas existe un mayor riesgo de reacciones adversas, si después de varias semanas de tratamiento con la dosis recomendada la respuesta terapéutica es insuficiente algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento gradual de la dosis hasta un máximo de 300 mg al día.

Las dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una única toma, con preferencia por la noche. Se recomienda que dosis diarias totales superiores a 150 mg se administren en 2 o 3 tomas. Si se obtiene una buena respuesta terapéutica, deberá continuarse el tratamiento a una dosis que tenga en cuenta la situación individual de cada paciente.

Si bien hasta la fecha no existen estudios sistemáticos que respondan a la pregunta acerca de la duración del tratamiento, dada la condición crónica del TOC, parece razonable continuarlo hasta más allá de las 10 semanas en los pacientes que responden. Los ajustes de la dosis deben realizarse con cuidado teniendo en cuenta la situación individual de cada paciente con el fin de administrar la dosis mínima efectiva. La necesidad de tratamiento deberá revisarse periódicamente. Algunos psiquiatras defienden la asociación con terapia

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

conductual en aquellos pacientes que han respondido positivamente al tratamiento farmacológico.

No se ha demostrado eficacia a largo plazo (superior a 24 semanas) en el tratamiento del TOC.

Población pediátrica: Fluvoxamina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adicionalmente, una vez evaluada la información allegada por el interesado, se recomienda ajustar los siguientes ítems:

- Ajustar el ítem de indicaciones de acuerdo con el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014 numeral 3.3.2 SEMPB.
- Ajustar el ítem de contraindicaciones de acuerdo con el concepto emitido mediante Acta No. 55 de 2011 numeral 3.4.11 SEMPB (LUVOX 100 mg TABLETAS. Expediente: 59491)

Quedando:

- Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.
- En combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse: · Dos semanas después de la interrupción de un IMAO irreversible o · El siguiente día después de interrumpir un IMAO irreversible (moclobemida, linezolid).
- Interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier IMAO.
- Las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con Ramelteón.
- Embarazo, lactancia
- Contraindicado en menores de 18 años para tratamiento de la depresión.

- Ajustar el ítem de precauciones y advertencias de acuerdo con:
 - El concepto emitido mediante Acta No. 38 de 2011 numeral 3.4.23 SEMPB, en el sentido de cambiar la palabra “aspirina” por “ácido acetilsalicílico”.
 - El concepto emitido mediante Acta No. 55 de 2011 numeral 3.4.11 SEMPB, en el sentido de adicionar la siguiente información: “Trastornos del metabolismo y de la nutrición: ... Las náuseas, a veces acompañadas de vómitos, es el efecto adverso observado con más frecuencia asociado al tratamiento con fluvoxamina. Sin embargo, la incidencia normalmente disminuye en las dos primeras semanas de tratamiento”.

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.10.1 METOTREXATO PARA INYECCION POR 50 MG /2ML (SOLUCION INYECTABLE)

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20006244
Radicado : 20221157215
Fecha : 27/07/2022
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S

Composición:
Cada vial de 2 ml contiene 50 mg de metotrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal. Discrasias sanguíneas persistentes.

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 Vía de Administración
- Inserto Versión B75/MT500/4196 del 26/07/2022 allegado mediante radicado No. 20221157215

Nueva vía de administración:
Intravenosa, Intramuscular, e Intratecal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar modificación de Vía de Administración para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva vía de administración:
Intravenosa, Intramuscular, e Intratecal

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión B75/MT500/4196 del 26/07/2022 allegado mediante radicado No. 20221157215

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.11.1 MOMETASYN® SPRAY NASAL

Expediente : 19930439
Radicado : 20221280374
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada 100ml contienen mometasona furoato 0.05000g

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Niños menores de 2 años, enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

Precauciones y advertencias:

No debe administrarse por más de 14 días.

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)

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 condición de venta
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita cambio en condición de venta a venta sin fórmula médica; la Sala considera que no cumple con los requisitos establecidos en la Artículo 1 de la Resolución 0886 del 2004 por cuanto el uso de este medicamento requiere diagnóstico y seguimiento médico. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CITROMEL® SOLUCIÓN

Expediente : 31301
Radicado : 20181095729 / 20231137732
Fecha : 16/05/2018
Interesado : JGB S.A / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada 100 mL de solución contienen Tartrato de sodio 9.67 g + Ácido Tartárico 1,71 g.

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que, revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para los principios activos en la forma farmacéutica y dosis relacionada. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Tartrato de sodio + Ácido Tartárico, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL de solución contienen Tartrato de sodio 9.67 g + Ácido Tartárico 1,71 g.

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oral

INDICACIONES

Laxante útil en:

- **Coadyuvante en el manejo a corto plazo del estreñimiento ocasional cuando medidas no farmacológicas han sido insuficientes.**
- **Coadyuvante en condiciones en las que una deposición blanda se considera de beneficio médico tales como hemorroides, post-cirugía colónica/anal.**

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes

Apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo.

Obstrucción intestinal.

Su uso en constipación de origen indeterminado se debe consultar con el médico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso prolongado, excesivo o frecuente de laxantes puede producir desbalances hidroelectrolíticos.

Los agentes alcalinizantes que contienen sodio pueden inducir la retención de sodio y agua y provocar hipernatremia, hipocalemia, hiperosmolalidad, edema y agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. La terapia con agentes alcalinizantes que contienen sodio no debe utilizarse en pacientes con hipernatremia o retención de líquidos. Se recomienda la vigilancia clínica del equilibrio ácido/básico y de los electrolitos antes, durante y después de la finalización de la terapia con agentes alcalinizantes.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los agentes alcalinizantes actúan como captadores de protones y/o se disocian para proporcionar iones de bicarbonato. La eliminación de bicarbonato se reduce en los pacientes con insuficiencia renal y puede dar lugar a una alcalosis metabólica. Los síntomas de la alcalosis metabólica incluyen hiperirritabilidad o tetania, arritmia y/o convulsiones (pH alterado = calcio alterado), o acidosis láctica debido a la alteración de la liberación de oxígeno. La terapia con agentes alcalinizantes debe ser administrada con extrema precaución en pacientes con función renal comprometida. Se recomienda la vigilancia clínica de la función renal, el equilibrio ácido/básico y los electrolitos.

Se debe tener precaución en:

- Pacientes mayores de 55 años.
- Pacientes con hipovolemia, disminución del volumen intravascular, deterioro de la función renal, disminución en el tiempo de tránsito intestinal, obstrucción intestinal o colitis activa.
- Pacientes quienes se encuentran consumiendo medicamentos que afectan la función o perfusión renal entre los cuales se encuentran: diuréticos, medicamentos para el tratamiento de la hipertensión como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), además de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como aspirina, ibuprofeno y naproxeno.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

En todos los estudios realizados con ácido tartárico (forma estereoisomérica no especificada), se registraron los pesos corporales a intervalos regulares durante la gestación y todos los animales fueron observados diariamente por su apariencia y comportamiento. En general, no se registraron efectos sobre la madre o el desarrollo en ratones, ratas, hámsteres o conejos con la administración de ácido tartárico durante la organogénesis en la dosis más alta probada (ratones: 274 mg/kg pc por día, ratas: 181 mg/kg pc por día, hámsteres: 225 mg/kg pe por día o conejos: 215 mg/kg pe por día durante 13 días). No se dispone de estudios sobre la toxicidad reproductiva. Teniendo en cuenta que solo se tiene información en animales, no se recomienda su uso en mujeres en estado de embarazo y/o lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHICULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han Identificado efectos para conducir vehículos y utilizar maquinaria

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN

Adultos: Divida el contenido del frasco en dos porciones y tome con una hora de intervalo.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Niños mayores de 6 años: La mitad del contenido del frasco dividida en dos dosis con una hora de intervalo.

INTERACCIONES

Interacciones mayores.

Dolutegravir: La coadministración con medicamentos que contengan cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro o el magnesio puede disminuir la biodisponibilidad oral del dolutegravir. El mecanismo de interacción no se ha establecido.

Selpercatinib: La coadministración con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir significativamente la biodisponibilidad oral del selpercatinib y reducir sus concentraciones en el plasma. Según el etiquetado del producto, la solubilidad acuosa del selpercatinib es dependiente del pH, desde libremente soluble a bajo pH hasta ligeramente soluble a pH neutro. Cuando el selpercatinib se administró en condiciones de ayuno con múltiples dosis diarias del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, la concentración plasmática máxima de selpercatinib ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición sistémica (AUC) disminuyeron en un 88% y un 69%, respectivamente, en comparación con el selpercatinib administrado solo en ayunas. La interacción también puede producirse con otros agentes reductores o neutralizantes de ácidos y puede dar lugar a una disminución de la actividad antitumoral del selpercatinib.

Interacciones menores:

Acalabrutinib: La coadministración con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir significativamente la biodisponibilidad oral de acalabrutinib y reducir sus concentraciones en el plasma. La solubilidad del acalabrutinib es dependiente del pH y disminuye con el aumento del pH. Según el etiquetado del producto, el acalabrutinib es libremente soluble en el agua a un pH inferior a 3 y prácticamente insoluble a un pH superior a 6. La coadministración con un inhibidor de la secreción ácida (1 gramo de carbonato de calcio) disminuyó la exposición sistémica al acalabrutinib (AUC) en un 53% en sujetos sanos, y la coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 40 mg durante 5 días) disminuyó el AUC del acalabrutinib en un 43%. Debido al efecto duradero de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis no elimine la interacción con el acalabrutinib.

Ácido micofenólico: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida puede disminuir la biodisponibilidad oral del ácido micofenólico. Se desconoce el mecanismo exacto de la interacción, pero puede implicar la quelación con iones polivalentes en los inhibidores de la secreción ácida o una mayor solubilidad de la droga inducida por un aumento del pH gástrico, o ambas cosas.

Amprenavir: La administración simultánea de inhibidores de la secreción ácida puede disminuir la biodisponibilidad oral del amprenavir y reducir sus concentraciones en el plasma. La solubilidad del amprenavir disminuye al aumentar el pH, por lo que la reducción de la acidez gástrica puede interferir con la disolución del medicamento. Los niveles subterapéuticos de la droga antirretroviral pueden conducir a la reducción de la

susceptibilidad viral y al desarrollo de resistencia. Por el contrario, el fosamprenavir, que es un fármaco, parece estar menos afectado por los inhibidores de la secreción ácida.

Anfetaminas: La alcalinización de la orina puede disminuir la eliminación renal de las amfetaminas. Los posibles efectos de las amfetaminas pueden ser prolongados y el riesgo de toxicidad puede aumentar.

Atazanavir: La administración simultánea de inhibidores de la secreción ácida u otros agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede disminuir la biodisponibilidad oral del atazanavir y reducir sustancialmente sus concentraciones en el plasma. La solubilidad del atazanavir disminuye al aumentar el pH, por lo que la reducción de la acidez gástrica puede interferir con la disolución del medicamento. Los niveles subterapéuticos de la droga antirretroviral pueden conducir a una menor susceptibilidad viral y al desarrollo de resistencia.

Atropina: La administración simultánea de inhibidores de la secreción ácida o agentes antidiarreicos adsorbentes puede disminuir la biodisponibilidad de la atropina por vía oral.

Azoles: La disolución del itraconazol y ketoconazol requiere un ambiente ácido. Los inhibidores de la secreción ácida y algunas sales que contienen aluminio, calcio o magnesio disminuyen la acidez del estómago y pueden reducir la biodisponibilidad y el consiguiente efecto terapéutico del itraconazol.

Bacampicilina: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida, antagonistas de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones u otros agentes con efectos neutralizantes o reductores de los ácidos puede disminuir la biodisponibilidad oral y las concentraciones plasmáticas de ampicilina de la bacampicilina. Se desconoce el mecanismo exacto de la interacción, pero puede estar relacionado con la degradación de la pro-droga cuando se aumenta el pH gástrico.

Bisacodilo: Al aumentar el pH gástrico, los inhibidores de la secreción ácida pueden reducir la resistencia de la capa entérica de las tabletas de bisacodilo, lo que da lugar a una liberación más temprana del bisacodilo y a la irritación y la dispepsia gástricas.

Bosutinib: La administración simultánea de agentes que aumentan el pH gástrico, como los antagonistas de los receptores H₂ o los inhibidores de la secreción ácida, puede disminuir la biodisponibilidad oral del bosutinib y reducir sus concentraciones en el plasma. La solubilidad del bosutinib disminuye rápidamente cuando el pH está por encima de 5, lo que resulta en una reducción de la absorción. En 24 voluntarios sanos, la administración de una sola dosis oral de 400 mg de bosutinib en combinación con múltiples dosis orales del inhibidor de la bomba de protones lansoprazol (60 mg) en condiciones de ayuno dio lugar a una disminución del 46% en la concentración plasmática máxima de bosutinib (C_{máx}) y a una disminución del 26% en la exposición sistémica (AUC) en comparación con la administración de bosutinib solo. La interacción no se ha estudiado con antagonistas de los receptores H₂ ni con inhibidores de la secreción ácida.

Cefditoren: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida o agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede reducir la absorción oral y las concentraciones plasmáticas del cefditoren pivoxil.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cefalosporinas: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida o agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede reducir la biodisponibilidad oral de la cefpodoxima proxetil y la cefuroxima axetil. El mecanismo propuesto es una reducción dependiente del pH en la disolución y absorción del fármaco. En diez voluntarios sanos, 10 ml de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio (600 mg 900 mg) administrados a las dos horas y a los 15 minutos antes de la ingestión de 200 mg de cefpodoxima proxetil condujeron a una reducción de aproximadamente el 40% de la concentración plasmática máxima de cefpodoxima ($C_{m\acute{a}x}$) y de la exposición sistémica (AUC) en comparación con cuando el antibiótico se administró solo. En otro estudio se comunicaron resultados similares con el bicarbonato de sodio y el hidróxido de aluminio. Asimismo, el pretratamiento con ranitidina más bicarbonato de sodio disminuyó el $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC de la cefuroxima en más del 40% en seis voluntarios sanos. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos, pero debe considerarse la posible reducción de la eficacia de los antibióticos.

Ceritinib: Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior pueden afectar a la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad. La interacción no se ha estudiado formalmente; sin embargo, se ha descubierto que la solubilidad del ceritinib depende del pH in vitro y que la droga se vuelve poco soluble a medida que aumenta el pH.

Colina salicilato: Los agentes que causan la alcalinización urinaria pueden reducir las concentraciones de salicilato sérico en los pacientes que reciben dosis antiinflamatorias de aspirina u otros salicilatos. El mecanismo consiste en la reducción de la reabsorción tubular renal de salicilato debido al aumento del pH urinario, lo que da lugar a un aumento de la depuración del salicilato renal, especialmente por encima del pH de la orina de 7. Esta interacción se aprovecha a veces en el tratamiento de la toxicidad del salicilato.

Dabigatran: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida puede reducir la biodisponibilidad de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato. No se ha descrito el mecanismo de interacción. En los análisis farmacocinéticos de la población se observó una reducción de la exposición a dabigatrán en un 35% durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. Posteriormente, se observó una reducción del 11%.

Dabrafenib: Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior pueden afectar a la solubilidad del dabrafenib y reducir su biodisponibilidad. La interacción no se ha estudiado formalmente con los antagonistas de los receptores H_2 ni con los inhibidores de la secreción ácida; sin embargo, se sabe que la solubilidad del dabrafenib depende del pH. Se ha informado de que es muy ligeramente soluble a pH 1 y prácticamente insoluble por encima de pH 4 en medios acuosos.

Dasatinib: Los datos no clínicos indican que la solubilidad del dasatinib depende del pH. Por lo tanto, la coadministración con inhibidores de la secreción ácida o agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede reducir la biodisponibilidad oral del dasatinib.

Efedrina: La alcalización de la orina disminuye la excreción urinaria y aumenta la vida media de eliminación de la efedrina, la pseudoefedrina y las drogas relacionadas. Según un informe, un aumento del pH de 5.1 a 7.1 aumentó la vida media de la pseudoefedrina de

5 a 16 horas. Se ha demostrado la toxicidad del uso a largo plazo de la pseudoefedrina en pacientes con orina persistentemente alcalina.

Enzimas pancreáticas: Al aumentar el pH gástrico, los inhibidores de la secreción ácida pueden reducir la resistencia del recubrimiento entérico de algunas formulaciones de enzimas pancreáticas, lo que da lugar a una liberación y destrucción más temprana de la actividad enzimática.

Fenitoína: La administración simultánea de inhibidores de la secreción ácida puede disminuir la biodisponibilidad de la fenitoína. Se desconoce el mecanismo de interacción.

Fluoroquinolonas: Los alcalinizantes urinarios como los citratos pueden disminuir la solubilidad de las fluoroquinolonas en la orina y aumentar el riesgo de cristalización.

Hierro: La biodisponibilidad del hierro administrado por vía oral puede reducirse mediante la administración concomitante de inhibidores de la secreción ácida u otros agentes con efectos neutralizantes de los ácidos. Se desconoce el mecanismo exacto, pero puede implicar una reducción de la solubilidad del hierro debido al aumento del pH gástrico y/o una reducción de la absorción debido a la complejación o precipitación del hierro. Según los datos existentes, el bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio parecen tener mayores efectos que los inhibidores de la secreción ácida que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio).

Litio: Los alcalinizadores urinarios pueden aumentar la excreción de litio. Los niveles de litio en el plasma y los efectos terapéuticos pueden disminuir.

Mecamilamina: La alcalinización de la orina puede disminuir la eliminación renal de la mecamilamina. Puede producirse una acción antihipertensiva más pronunciada y prolongada.

Metenamina: Los agentes que pueden alcalinizar la orina, como los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los inhibidores de la secreción ácida pueden disminuir la eficacia antibacteriana de la metenamina al inhibir su conversión en formaldehído. La metenamina se convierte con mayor eficacia en un medio ácido de pH inferior a 5.5.

Mexiletina: Los agentes que alcalinizan la orina reducen el aclaramiento del plasma de mexiletina. El resultado puede ser el aumento de los niveles plasmáticos de mexiletina y una posible toxicidad. Se desconoce la importancia clínica.

Neratinib: La coadministración con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir significativamente la biodisponibilidad oral del neratinib. La solubilidad del neratinib depende del pH y aumenta a medida que el neratinib se protona en el pH ácido, por lo que un aumento del pH puede interferir con su absorción. Según el etiquetado del producto, el neratinib es escasamente soluble a pH 1,2 (32.90 mg/mL) e insoluble a pH aproximado de 5,0 y superior (0.08 mg/mL o menos). Cuando se administró una dosis única de 240 mg de neratinib a 15 sujetos adultos sanos en el quinto día de tratamiento con lansoprazol 30 mg por vía oral una vez al día durante 7 días, la concentración plasmática máxima media de neratinib (C_{máx}) y la exposición sistémica (AUC) disminuyeron en un 71% y un 65%,

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente, en comparación con el neratinib administrado solo. No se estudió el uso concomitante con otros agentes reductores del pH, pero también se considera probable una disminución de la AUC del neratinib.

Pazopanib: La coadministración con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir significativamente la biodisponibilidad oral del pazopanib y reducir sus concentraciones en el plasma. La solubilidad del pazopanib depende del pH, por lo que un aumento del pH puede interferir con su absorción. Según el etiquetado del producto, el pazopanib es muy poco soluble a pH 1 y prácticamente insoluble por encima de pH 4 en medios acuosos. Cuando se coadministró pazopanib (800 mg una vez al día por la mañana) con esomeprazol (40 mg una vez al día por la noche) durante 5 días en 12 pacientes con tumores sólidos avanzados, la concentración plasmática máxima media de pazopanib en estado estable ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición sistémica (AUC) disminuyeron aproximadamente un 40% cada una. Los AUC de tres metabolitos también disminuyeron. La concentración media de pazopanib en estado estable se redujo a 17,3 mcg/mL, lo que se aproxima al umbral de eficacia clínica de ≥ 15 mcg/mL, como se sugirió en un ensayo de fase 1 del pazopanib. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de exposición subterapéutica al pazopanib en algunos pacientes.

Pexidartinib: La coadministración con agentes reductores de ácido puede disminuir considerablemente la biodisponibilidad y los efectos terapéuticos del pexidartinib. El mecanismo propuesto es una reducción dependiente del pH en la disolución y/o absorción de la droga. La administración concomitante de esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones disminuyó la concentración plasmática máxima del pexidartinib ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición sistémica (AUC) en un 55% y un 50%, respectivamente. Se desconoce el efecto de la coadministración con un antagonista del receptor H2 o con inhibidores de la secreción ácida de acción local en la farmacocinética del pexidartinib.

Pirimetamina: La administración concomitante de inhibidores de la secreción ácida o antidiarreicos absorbentes puede reducir considerablemente la biodisponibilidad de la pirimetamina al disminuir su absorción. El resultado puede ser un fracaso terapéutico.

Proguanil: La administración concomitante de trisilicato de magnesio puede reducir considerablemente la biodisponibilidad del proguanil al disminuir su absorción. El resultado puede ser un fracaso terapéutico. Otros inhibidores de la secreción ácida y antidiarreicos absorbentes también pueden interactuar con el proguanil.

Propantelina: Los inhibidores de la secreción ácida y los antidiarreicos absorbentes pueden disminuir la absorción y el efecto terapéutico de la propantelina.

Quinidina: La coadministración con medicamentos que pueden aumentar el pH urinario, como los inhibidores de la secreción ácida, los inhibidores de la anhidrasa carbónica o los alcalinizantes urinarios, puede disminuir la excreción urinaria de quinidina. El mecanismo propuesto es el aumento de la reabsorción tubular renal debido a la reducción de la ionización de la quinidina en la orina alcalina. En los estudios farmacocinéticos, las dosis únicas de hidróxido de aluminio por sí solas no tuvieron ningún efecto significativo en la farmacocinética de la quinidina ni en el pH urinario, aunque no se puede descartar la posibilidad de una interacción significativa en pacientes ocasionales.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rifampicina: Datos limitados sugieren que algunos inhibidores de la secreción ácida pueden disminuir la biodisponibilidad oral de la rifampina. Los mecanismos incluyen la disminución de la disolución de la rifampina en presencia de un aumento del pH gástrico y/o la quelación del aluminio con rifampina. No se ha establecido la importancia clínica.

Rilpivirina: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida puede disminuir la biodisponibilidad oral de la rilpivirina. El mecanismo propuesto implica una reducción dependiente del pH en la disolución y absorción de la rilpivirina, que es poco soluble en un amplio rango de pH. La interacción no se ha estudiado específicamente con los inhibidores de la secreción ácida, pero se ha informado de ella en el caso de los antagonistas de los receptores H2 y los inhibidores de la bomba de protones.

Riociguat: La administración simultánea de riociguat con inhibidores de la secreción ácida puede reducir su absorción gastrointestinal. El riociguat muestra una solubilidad dependiente del pH, con una mayor solubilidad a un pH más bajo. De acuerdo con el etiquetado del producto, la administración del riociguat con un inhibidor de la secreción ácida que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio dio como resultado una disminución de la concentración plasmática máxima del riociguat ($C_{m\acute{a}x}$) y de la exposición sistémica (AUC) de aproximadamente el 50% y el 30%, respectivamente. El $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC del metabolito activo, M1, que tiene de 1/3 a 1/10 de la actividad farmacológica del riociguat, se redujeron de manera similar.

Rosuvastatina: La coadministración con inhibidores de la secreción ácida o agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede reducir la biodisponibilidad oral de la rosuvastatina. El mecanismo de interacción no se ha establecido, pero puede suponer una reducción dependiente del pH en la disolución y absorción del medicamento. Según el fabricante, se observó una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente el 50% durante la dosificación simultánea con una suspensión antiácida que contiene hidróxido de aluminio y magnesio. El efecto se mitigó cuando el antiácido se administró dos horas después de la dosis de rosuvastatina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Salicilatos: Los agentes que causan la alcalinización urinaria pueden reducir las concentraciones de salicilato sérico en los pacientes que reciben dosis antiinflamatorias de aspirina u otros salicilatos. El mecanismo consiste en la reducción de la reabsorción tubular renal de salicilato debido al aumento del pH urinario, lo que da lugar a un aumento de la depuración del salicilato renal, especialmente por encima del pH de la orina de 7. Esta interacción se aprovecha a veces en el tratamiento de la toxicidad del salicilato.

Sucralfato: Los cambios en el pH gástrico inducidos por los inhibidores de la secreción ácida pueden reducir la unión del sucralfato con la mucosa gastrointestinal, lo que reduce la eficacia terapéutica. Además, el aluminio puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal que toman simultáneamente sucralfato con antiácidos que contienen aluminio.

Sulfonilúreas: Se ha informado de que algunos inhibidores de la secreción ácida aumentan la tasa de absorción y, rara vez, el grado de absorción de las sulfonilúreas orales. Los efectos hipoglucémicos de estos agentes pueden verse alterados.

Tacrolimus: Se ha informado de que el bicarbonato sódico causa niveles plasmáticos muy variables y reduce las concentraciones de tacrolimus en la sangre cuando se administra cerca del momento de la administración del tacrolimus. En el informe no se proporcionaron otros detalles. Sobre la base de datos in vitro, el mecanismo parece implicar una degradación del tacrolimus mediada por el pH. Se observó una pérdida del 75% del tacrolimus en 24 horas cuando el tacrolimus se incubó en un fluido gástrico simulado con bicarbonato de sodio. Otros antiácidos probados (hidróxido de aluminio y magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio) también provocaron la pérdida del tacrolimus.

Tetraciclinas: La alcalinización de la orina puede disminuir la concentración plasmática de algunas tetraciclinas. El mecanismo no se comprende completamente, pero puede suponer un aumento de la eliminación renal de tetraciclinas cuando la orina se alcaliniza. Sólo se dispone de información sobre la doxiciclina, la tetraciclina y el bicarbonato de sodio.

Tipranavir: La administración simultánea de inhibidores de la secreción ácida u otros agentes con efectos neutralizantes de los ácidos puede disminuir la biodisponibilidad oral del tipranavir y reducir sus concentraciones en el plasma. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Cuando se coadministró el tipranavir (en combinación con una dosis baja de ritonavir) con 20 ml de un antiácido líquido a base de aluminio y magnesio, la concentración plasmática máxima del tipranavir (C_{máx}) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) se redujeron entre un 25% y un 29%. Se desconoce la importancia clínica de estos cambios. Sin embargo, los niveles de medicamentos antirretrovirales subterapéuticos pueden dar lugar a una menor susceptibilidad viral y al desarrollo de resistencia.

Tolvaptán: El uso de tolvaptán con otros tratamientos para la hiponatremia o medicamentos que aumentan la concentración de sodio en el suero puede aumentar el riesgo de una rápida corrección de los niveles de sodio debido a los efectos de los aditivos. Otros productos con alto contenido de sodio, como el sodio oral, los preparados analgésicos efervescentes o los tratamientos para la dispepsia también pueden aumentar la concentración de sodio sérico.

REACCIONES ADVERSAS:

Las soluciones salinas hipertónicas pueden causar deshidratación significativa y, por lo tanto, deben administrarse con suficiente agua. Los desequilibrios de electrolitos pueden ser más severos en niños, especialmente neonatos.

Las soluciones fuertes de ácido tartárico son ligeramente irritantes y si se ingieren sin diluir puede causar vómitos violentos y diarrea, problemas abdominales, dolor y sed. Puede seguir también colapso cardiovascular o fallo renal agudo.

CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa

Se recomienda incluir en la Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A06AD21	Tartrato de sodio + Ácido Tartárico	Solución oral	9.67 g + 1,71 g/100 mL

3.1.13.2 ROXICAINA

Expediente : 31539
 Radicado : 20181146646
 Fecha : 23/07/2018
 Interesado : ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:
 Cada mL de solución contiene 10 mg de Lidocaína Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Posología y grupos etarios, Reacciones adversas), para el producto Roxicaina 1% simple frasco vial.

CONCEPTO: La presente unificación aplica únicamente para todos los productos en solución inyectable que contengan como único principio activo Lidocaína Clorhidrato 1% y 2% y que contengan metilparabeno como conservante:

Indicaciones

Anestésico local indicado para anestesia por infiltración, regional y bloqueo nervioso para adultos y niños mayores de 1 año.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes con miastenia gravis, epilepsia, falla de la condición cardíaca y daño hepático. No se debe administrar vía epidural o intravenosa debido a que contiene preservantes (Metilparabeno).

Pacientes con porfirias recurrentes.

Administración intravenosa a concentraciones superiores a 5 mg/mL.

Advertencias y precauciones

Acta No. 16 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lidocaína clorhidrato solo debe ser utilizada por profesionales con experiencia en anestesia y en técnicas de reanimación o bajo su supervisión. En general, antes de la inyección de lidocaína, se debe asegurar que todo el equipo de reanimación de emergencia y medicamentos para el tratamiento de reacciones adversas está disponible al instante. En caso de bloqueos mayores se deberá insertar una cánula intravenosa antes de inyectar el anestésico local. Como todos los agentes anestésicos locales, la lidocaína puede provocar efectos tóxicos agudos sobre el sistema cardiovascular y sistema nervioso central cuando se producen altas concentraciones en sangre, especialmente después de una administración intravascular extensa. La inyección de lidocaína para el tratamiento de arritmias cardíacas debe realizarse bajo supervisión constante de un médico, con una velocidad de inyección regulada.

Se debe tener precaución en el tratamiento de las siguientes categorías de pacientes:

- **Pacientes de edad avanzada y debilitados de forma general.**
- **Pacientes con bloqueo AV II o III puesto que el anestésico local puede reducir la conductividad del miocardio.**
- **Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia o deterioro de la función respiratoria.**
- **Pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia renal.**
- **Pacientes con epilepsia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas del sistema nervioso central. Se debe considerar un aumento en la tendencia a las convulsiones incluso con dosis por debajo de la máxima.**
- **Pacientes con coagulopatía. El tratamiento con anticoagulantes (p.ej. heparina), AINE o sustitutos de plasma aumentan la tendencia a hemorragias. Las lesiones accidentales de los vasos sanguíneos pueden provocar hemorragias graves. En caso necesario se deberá comprobar el tiempo de sangrado y de tromboplastina parcial activada (TTPa), la prueba rápida y el recuento de plaquetas.**
- **Pacientes con miastenia gravis.**
- **Tercer trimestre del embarazo.**
- **En niños menores de 4 años ya que los datos de seguridad y eficacia son limitados. No está recomendada para uso en recién nacidos.**

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona) deben ser vigilados estrechamente, y debe plantearse una monitorización del ECG ya que los efectos cardíacos de lidocaína y de los fármacos antiarrítmicos de clase III pueden ser acumulativos.

La monitorización constante del ECG es esencial durante la administración de lidocaína por vía intravenosa. Ante los signos de depresión excesiva en la conductividad cardíaca, como la prolongación del intervalo PR y el complejo QRS, y el empeoramiento de las arritmias, se debe interrumpir la inyección intravenosa inmediatamente.

Existen informes posteriores a la comercialización sobre casos de condrolisis en pacientes que recibieron perfusión intra-articular postoperatoria continua de anestésicos

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

locales. En la mayoría de los casos de condrolisis referidos estaba implicada la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la incoherencia existente en la bibliografía científica en relación con el mecanismo de acción no se ha establecido una causalidad. La perfusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para lidocaína.

La anestesia epidural puede provocar efectos adversos graves tales como depresión cardiovascular, especialmente en los casos de hipovolemia concomitante. Siempre se debe tener precaución en pacientes con una función cardiovascular reducida.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. Este riesgo se puede reducir mediante la administración intravenosa de soluciones cristaloides o coloidales. La hipotensión se debe tratar inmediatamente.

El bloqueo paracervical puede causar en ocasiones bradicardia o taquicardia fetal y es necesario monitorizar estrechamente la frecuencia cardíaca del feto.

Las lesiones nerviosas traumáticas y/o los efectos tóxicos locales en músculos y nervios son causados principalmente por la inyección de anestésicos locales. La extensión de estas lesiones tisulares depende de la magnitud del traumatismo, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, debe usarse la mínima dosis eficaz.

También debe tenerse especial precaución cuando se inyecta el anestésico local en el tejido inflamado y/o infectado debido al incremento en la absorción sistémica ocasionado por un mayor flujo sanguíneo y la disminución del efecto por el pH más bajo de tejido infectado.

Una vez retirado el torniquete después de la anestesia regional intravenosa hay mayor riesgo de reacciones adversas. Por tanto, el anestésico local debe eliminarse en varias fracciones.

Durante los procedimientos anestésicos en la región de cuello y cabeza los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de efectos tóxicos del fármaco en el sistema nervioso central incluso a dosis bajas.

Raramente, las inyecciones retro-oculares pueden alcanzar el espacio subaracnoideo craneal, provocando reacciones intensas/graves que incluyen colapso cardiovascular, apnea, convulsiones y ceguera transitoria.

Las inyecciones retro y periorbitales de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción motora ocular persistente. Las causas principales incluyen traumatismo y/o efectos tóxicos locales en músculos y/o nervios.

Lidocaína intramuscular puede aumentar las concentraciones de la creatinina fosfocinasa, que pueden interferir con el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.

Se ha mostrado que la lidocaína es porfirinogénica en animales y no debe administrarse a pacientes con porfiria aguda salvo que sea absolutamente inevitable. Se deben extremar las precauciones en todos los pacientes con porfiria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lidocaína en mujeres embarazadas. Los datos en un número limitado de mujeres embarazadas no mostraban evidencia de anomalías congénitas.

No existen evidencias de que lidocaína cause alteraciones del proceso reproductivo, como una mayor incidencia de malformaciones. No obstante, no se ha investigado a fondo el riesgo para los seres humanos.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción con la administración subcutánea de altas dosis de lidocaína.

La lidocaína atraviesa la placenta. Por lo tanto, concentraciones elevadas de lidocaína en el plasma sanguíneo de la madre puede causar depresión del sistema nervioso central, alteraciones del tono vascular periférico y la función cardíaca en el feto/recién nacido.

Se recomienda valorar el balance beneficio-riesgo cuando se use a corto plazo durante el embarazo y el parto. El bloqueo paracervical o el bloqueo pudendo con lidocaína aumenta el riesgo de reacciones adversas tales como bradicardia/taquicardia en el feto. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente la frecuencia cardíaca del feto.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se esperan efectos en recién nacidos a las dosis recomendadas. Por lo tanto, se puede continuar con el tratamiento con lidocaína durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de la lidocaína en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la dosis y la forma de administración, la lidocaína puede tener un efecto transitorio en la función motora y la coordinación, influyendo en la capa para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que eviten estas actividades hasta que se haya restablecido por completo la función normal.

Al igual que otros anestésicos regionales, la lidocaína debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones: epilepsia, hipovolemia, bloqueo auriculoventricular o trastornos de la conducción, bradicardia o insuficiencia respiratoria.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Del mismo modo, la lidocaína debe usarse con precaución en pacientes con porfiria en remisión, así como en pacientes con portadores asintomáticos de los genes mutantes responsables de las porfirias.

La lidocaína se metaboliza en el hígado y debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. La vida media plasmática de la lidocaína puede prolongarse con una disminución del flujo sanguíneo hepático en insuficiencia cardíaca y circulatoria.

Los metabolitos de la lidocaína pueden acumularse en caso de insuficiencia renal.

El equipo de reanimación completo siempre debe estar disponible cuando se administran anestésicos locales.

Este medicamento contiene sodio. El nivel de sodio es inferior a 1 mmol por ampolla de 5 ml, es decir, "libre de sodio".

Se han notificado casos de condrolisis en pacientes que recibieron una infusión intraarticular continua de anestésicos locales en el posoperatorio. La mayoría de los casos informados de condrolisis involucraron la articulación del hombro. El mecanismo exacto de este deterioro sigue siendo desconocido, pero probablemente sea multifactorial.

Dosificación y Grupo etario

Debe administrarse la dosis más baja posible que produzca el efecto deseado. La dosis debe ajustarse individualmente a las particularidades de cada caso. La lidocaína está indicada en adultos y niños. Sin embargo, se debe utilizar con especial precaución en niños menores de tres años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población.

Población pediátrica

Las dosis se calculan de forma individual de acuerdo con la edad y el peso corporal de los pacientes y la naturaleza del procedimiento. La técnica de anestesia debe seleccionarse cuidadosamente y se deben evitar aquellas técnicas que sean dolorosas. El comportamiento del niño debe monitorizarse estrechamente durante el tratamiento.

Se debe utilizar con especial precaución en niños menores de tres años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población de pacientes en este momento. Lidocaína inyectable no está recomendada para uso en recién nacidos. En este grupo de edad se desconoce la concentración óptima de lidocaína en suero necesaria para evitar efectos tóxicos tales como convulsiones y arritmias cardíacas.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática y en pacientes de edad avanzada se debe reducir la dosis acorde con la edad y el estado físico del paciente.

Adulto y niño mayor de 12 años

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anestesia local por infiltración: la dosis máxima no debe exceder los 200 mg. Para dosis más altas, se recomienda recurrir a presentaciones que adicionalmente contenga epinefrina (adrenalina).

Anestesia regional (plexo, troncal): la dosis máxima no debe exceder los 400 mg. Para dosis más altas, se recomienda utilizar formas de adrenalina. Las formas más concentradas aumentan la intensidad del bloque motor. En obstetricia, para anestesia epidural se recomienda reducir la dosis a la mitad.

Infiltraciones peri e intraarticulares e infiltraciones simpáticas: la dosis máxima no debe exceder los 200 mg.

Las dosis recomendadas de lidocaína de 10 mg/mL para adultos se muestran en la Tabla1:

TABLA 1. Dosis recomendadas en adultos.

Vía de administración o procedimiento	Dosis recomendadas de Lidocaína Clorhidrato		
	Concentración (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis total (mg)
Anestesia por infiltración			
Procedimientos menores	10 mg/ml	2-10 ml	20-100 mg
Procedimientos mayores	10 mg/ml	10-20 ml	100-200 mg
	20 mg/ml	5-10 ml	100-200 mg
Anestesia regional intravenosa			
Brazo	10 mg/ml	10-20 ml	100-200 mg
	20 mg/ml	5-10 ml	100-200 mg
Pierna	10 mg/ml	20 ml	200 mg
	20 mg/ml	10 ml	200 mg
Bloqueos nerviosos			
Bloqueos nerviosos	10 mg/ml	2-20 ml	20-200 mg
	20 mg/ml	1-10 ml	20-200 mg

Población pediátrica: niño de 1 a 12 años

Para evitar la toxicidad sistémica, siempre se debe utilizar la concentración efectiva más baja y la dosis efectiva más baja.

Infiltración local y anestesia regional (plexo, troncal): la dosis máxima recomendada está entre 2 y 7 mg/kg según la técnica empleada.

Interacciones

- Los fármacos que inhiben el metabolismo de la lidocaína (p.ej. cimetidina y propanolol) pueden provocar concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuando la lidocaína se administra repetidamente en altas dosis durante periodos de tiempo prolongados. Tales interacciones carecen de relevancia clínica durante un tratamiento con lidocaína a corto plazo a las dosis recomendadas.

- La administración conjunta de cimetidina, propanolol y metropolol puede provocar un aumento en la toxicidad de la lidocaína, requiriendo una reducción en la dosificación de lidocaína.
- Los agentes antivirales (por ejemplo, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir) pueden provocar un aumento en los niveles séricos de lidocaína.
- La lidocaína debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o fármacos antiarrítmicos de clase Ib, ya que los efectos tóxicos son acumulativos.
- No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones con lidocaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (como, por ejemplo, amiodarona), pero se recomienda tener precaución.
- Se recomienda precaución con el uso prolongado de medicamentos antiepilépticos (fenitoína) y barbitúricos, debido a que pueden conducir a una menor eficacia y, por lo tanto, a un mayor requerimiento de dosis de lidocaína.

Fármacos antiarrítmicos

Muchos antiarrítmicos son depresores del automatismo, la conducción y la contractilidad cardiacos.

La combinación de antiarrítmicos de diferentes clases puede proporcionar un efecto terapéutico beneficioso, pero la mayoría de las veces resulta ser muy delicada y requiere una estrecha vigilancia clínica y un control del ECG. La combinación de antiarrítmicos que dan torsades de pointes (amiodarona, disopiramida, quinidina, sotalol, etc.) está contraindicada.

No se recomienda la combinación de antiarrítmicos de la misma clase, excepto en casos excepcionales, por el mayor riesgo de efectos cardíacos adversos.

La asociación con fármacos que tienen propiedades inotrópicas negativas para la bradicardia y/o que ralentizan la conducción auriculoventricular es delicada y requiere vigilancia clínica y electrocardiográfica.

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

- Amiodarona

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína, con posibilidad de efectos adversos neurológicos y cardíacos, por reducción de su metabolismo hepático por la amiodarona.

Vigilancia clínica, ECG y posiblemente control de las concentraciones plasmáticas de lidocaína. Si es necesario, ajuste de la dosis de lidocaína durante el tratamiento con amiodarona y después de su suspensión.

- **Betabloqueantes (excepto esmolol)**

Con lidocaína utilizada por vía IV: aumento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína con posibilidad de efectos adversos neurológicos y cardíacos (disminución del aclaramiento hepático de lidocaína).

Vigilancia clínica, ECG y posiblemente control de las concentraciones plasmáticas de lidocaína durante la asociación y tras la suspensión del betabloqueante. Adaptación de la posología de lidocaína si es necesario.

- **Cimetidina**

Con cimetidina utilizada a dosis mayores o iguales a 800 mg/d: aumento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína con riesgo de efectos adversos neurológicos y cardíacos (inhibición del metabolismo hepático de la lidocaína).

Monitoreo clínico, ECG y posiblemente control de las concentraciones plasmáticas de lidocaína; si es necesario, ajuste de la dosis de lidocaína durante el tratamiento con cimetidina y después de su suspensión.

- **fluvoxamina**

Aumento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína con posibles efectos adversos neurológicos y cardíacos (disminución del aclaramiento hepático de lidocaína). Vigilancia clínica, ECG y posiblemente control de las concentraciones plasmáticas de lidocaína durante y después de la suspensión de la combinación. Adaptación, si es necesario, de la posología de lidocaína.

Asociaciones a tener en cuenta

- **Betabloqueantes en insuficiencia cardiaca**

Efecto inotrópico negativo con riesgo de descompensación cardiaca.

Reacciones Adversas

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas de la lidocaína dependen de la dosis, el método de administración y la sensibilidad individual del paciente.

Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10.000$

No conocidas: no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, disfagia.

- **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: disforia.

- **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: síntomas neurológicos transitorios, somnolencia, mareos, vértigo, disartria, tinnitus, temblor, sensación de hormigueo y parestesia (piel), visión borrosa.

Pocos frecuentes: síntomas de toxicidad sobre el SNC (parestesia, paresia hasta paroplejia de las extremidades inferiores y pérdida de control de los esfínteres (p. ej., síndrome de la cola de caballo), dolor de cabeza acompañado de tinnitus y fotofobia), lesiones de los nervios craneales, sordera neurosensorial, vértigo.

Raras: espasmos musculares, hasta convulsiones generalizadas, disminución del nivel de conciencia hasta el coma.

No conocidas: Síndrome de Horner².

- **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: confusión, inquietud, irritabilidad, euforia, alucinaciones y depresión.

- **Trastornos vasculares**

Pocos frecuentes: hipertensión.

Raras: hipotensión.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: reacciones de hipersensibilidad, urticaria, edema, broncoespasmo, dificultad respiratoria, en casos graves choque anafiláctico.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Raras: escalofríos.

- **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Raras: trauma, irritación radicular transitoria, compresión de la médula espinal después del desarrollo de un hematoma.

- **Trastornos cardíacos**

Raras: bradicardia, bloqueo auriculoventricular hasta paro cardíaco.

Muy raras: taquicardia ventricular.

Acta No. 16 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria.

1 Especialmente tras administración epidural

2 Asociado a la anestesia epidural o aplicaciones en la región de cabeza y cuello

Sobredosis

El tratamiento de un paciente con signos de toxicidad sistémica consiste en tratar las convulsiones y proporcionar una ventilación adecuada con oxígeno, si es necesario mediante ventilación asistida o controlada (respiración). En adultos, cuando aparecen convulsiones, deben tratarse rápidamente con inyección intravenosa de tiopental (2 a 4 mg/kg) o benzodiazepinas de acción corta (diazepam 0,1 mg/kg o midazolam 0,05 mg/kg). Se puede usar succinilcolina intravenosa (50-100 mg) para proporcionar relajación muscular siempre que el médico pueda realizar una intubación endotraqueal y manejar a un paciente completamente paralizado.

Una vez que han cesado las convulsiones y se proporciona una ventilación pulmonar adecuada, por lo general no es necesario ningún otro tratamiento. Sin embargo, en caso de hipotensión, se debe administrar un vasopresor por vía intravenosa.

3.1.13.3 ACIDOS OMEGA 3 AL 60% (EPAX 720 MG)

Expediente : 19997632

Radicado : 20181220485

Fecha : 25/10/2018

Interesado : PROCAPS S.A / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada capsula contiene ácidos omega 3 al 60% equivalente a 720 mg de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (390.000 mg. De ácido Eicosapentaenoico y 330,000 mg. De ácido docosahexaenoico) 1200.00000 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula con cubierta entérica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con principio activo **ACIDOS OMEGA 3**, en las siguientes formas farmacéuticas y concentraciones:

- Cápsula con cubierta entérica que contiene 1200 mg, equivalente a 720 mg de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (390 mg de ácido eicosapentaenoico y 330 mg de ácido docosahexaenoico).
- Cápsula blanda que contiene 1200 mg, equivalente a 720 mg de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (390 mg de ácido eicosapentaenoico y 330 mg de ácido docosahexaenoico).
- Cápsula blanda con cubierta entérica que contiene 1000 mg, equivalente a 840 mg de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (465 mg de ácido eicosapentaenoico y 375 mg de ácido docosahexaenoico).

FORMA FARMACÉUTICA:

- Cápsula con cubierta entérica
- Cápsula blanda
- Cápsula blanda con cubierta entérica

INDICACIONES:

Complemento de la dieta y estilo de vida saludable para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dl).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.
- En tratamientos prolongados o pacientes que se sometan a cirugía, se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.
- Debe usarse con precaución en pacientes con sensibilidad conocida o alergia al pescado.
- El aumento moderado del tiempo de sangrado (con dosis altas de 4 cápsulas) requiere que se controle los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y que se ajuste la dosis de estos últimos si es necesario.
- En pacientes con alto riesgo de sangrado (trauma severo, cirugía, etc.), tener en cuenta el aumento del tiempo de sangrado.
- Se debe realizar un control de la función hepática (GOT, GPT) en pacientes que muestren signos de daño hepático (en particular, con la dosis más alta de 4 cápsulas).
- En ausencia de datos de eficacia y seguridad, no se recomienda el uso en niños.
- Los datos clínicos sobre el uso en pacientes mayores de 70 años son limitados.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo: No existen datos adecuados sobre el uso en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se desconoce el riesgo clínico potencial y, por lo tanto, no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia: No existen datos sobre la excreción del producto en la leche animal y humana. No debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: No hay datos suficientes sobre el efecto en la fertilidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de los ácidos omega 3 sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

La recomendación diaria de uso debe ser como mínimo con un aporte de 600 mg/día y no sobrepasar los 2 g por día.

Hipertrigliceridemias

La dosis diaria recomendada inicial es de 2 cápsulas. En ausencia de una respuesta adecuada, la dosis puede aumentarse a 4 cápsulas blandas por día.

Se recomienda ingerir las cápsulas blandas con las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Los datos clínicos sobre el uso de Ácidos grasos omega 3 en pacientes mayores de 70 años y en pacientes con insuficiencia renal son limitados.

INTERACCIONES

Anticoagulantes orales:

Los ácidos grasos omega 3 se han combinado con Warfarina sin complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, cuando se da esta combinación o cuando se retira el tratamiento con ácidos grasos omega 3, se debe controlar el nivel de protrombina.

Algunos estudios con ácidos omega 3 demostraron una prolongación del tiempo de sangrado. Los pacientes que reciben anticoagulantes y tratamiento con ácidos omega 3 deben ser monitoreados regularmente.

Citocromo P450:

Se ha demostrado que los productos que contienen ácidos grasos omega 3 aumentan las concentraciones hepáticas de citocromo P450 y la actividad de ciertas enzimas P450 en ratas. Este efecto potencial no ha sido estudiado en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: 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 $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocido.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: hiperglucemia, gota.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: vértigo, disgeusia, cefalea.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: epistaxis

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (incluyendo distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas o vómitos)

Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares

Raros: trastornos hepáticos (incluyendo aumento de transaminasas, aumento de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción

Raros: urticaria.

Frecuencia no conocida: prurito

CONDICIÓN DE VENTA:

Venta con fórmula médica

NORMA FARMACOLOGICA

8.2.4.0.N10

3.1.13.4 BICARBONATO DE SODIO (BAKING SODIO OSA)

Expediente : 30302

Radicado : 20181226948

Fecha : 02/11/2018

Interesado : Laboratorios OSA S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Principio activo:

Cada 100 gramos de polvo contienen 100 gramos de Bicarbonato de sodio.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo BICARBONATO DE SODIO, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN:

- Cada 100 gramos de polvo, contienen 100 gramos de Bicarbonato de sodio.

FORMA FARMACÉUTICA: Polvo para reconstituir a solución oral.

INDICACIONES:

Antiácido, coadyuvante en el alivio sintomático de la acidez estomacal y sensación de plenitud generados por exceso en ingesta de bebidas no alcohólicas y comidas, en mayores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Alcalosis metabólica o respiratoria.
- Pacientes con hipocalcemia.
- Pacientes con hipoclorhidria.
- Pacientes con tendencia a formación de edemas.
- Apendicitis o sus síntomas (el hidrógeno carbonato de sodio puede complicar la situación existente).
- Pacientes con obstrucción intestinal.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática
- Pacientes con una dieta baja en sodio (hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva)
- Dolores abdominales de etiología no determinada y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo
- Edema pulmonar o de la periferia
- Toxemia del embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Este medicamento es para uso ocasional en el alivio de los síntomas asociados a la indigestión; y si estos persisten o aparecen frecuentemente, debe realizarse un examen médico para descartar el riesgo de una enfermedad subyacente grave, por ejemplo, úlcera péptica o un proceso maligno.
- Este medicamento no debe tomarse inmediatamente después de exceso de comida o bebida ya que puede causar un aumento de la producción de dióxido de carbono lo que originaría una distensión gástrica y en raras ocasiones puede perforar las paredes del estómago.
- Es necesario esperar siempre a que el polvo se disuelva completamente antes de tomar este medicamento.
- Por su contenido en sodio, este medicamento no debe utilizarse en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o renal, cirrosis hepática, toxemia gravídica, y en pacientes en tratamiento con diuréticos o con dietas pobres en sodio.
- Población pediátrica: No debe administrarse a niños menores de 12 años.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de la administración de bicarbonato de sodio durante el embarazo y la lactancia. Por ello, no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia a menos que el beneficio justifique el posible riesgo para el feto o el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Bicarbonato de sodio sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

La dosis recomendada es de 1 a 2 g de bicarbonato al día (equivalente a un cuarto de cucharita dulcera). Disuelto en medio vaso de agua. No exceder de 5 gramos en 24 horas.

Población pediátrica: No debe utilizarse en niños menores de 12 años ya que no hay suficiente experiencia en este grupo de población.

Forma de administración: Vía oral.

Disolver el polvo en un vaso de agua y agitar hasta su completa disolución.

Este medicamento debe tomarse de 20 minutos a 1 hora después de las comidas.

INTERACCIONES

Los antiácidos modifican la absorción de numerosos medicamentos por lo que, de manera general, la administración de este medicamento debe distanciarse al menos 2 horas, antes o después, de la administración de cualquier otro medicamento

El bicarbonato de sodio puede disminuir la biodisponibilidad de medicamentos como sales de hierro, teofilina, quinolonas, tetraciclinas, rifampicina, isoniazida, etambutol, benzodiazepinas, fenotiazinas, Betabloqueantes (propranolol, atenolol), AINE (ácido flufenámico o mefenámico, indometacina), anticonceptivo de emergencia a base de acetato de ulipristal, digitálicos (digoxina, digitoxina), algunos antimuscarínicos, erlotinib (se recomienda administrar al menos 4 h antes o 2 h después de la dosis diaria del antineoplásico), gabapentina. El uso simultáneo con metenamina puede disminuir su eficacia al inhibir su conversión a formaldehído. Hay estudios en los que se ha mostrado un aumento de la absorción de naproxeno, ácido valproico y las formas ácidas de sulfonamida y levodopa. La alcalinización de la orina puede disminuir la excreción renal de anfetamina, dexanfetamina, antiarrítmicos (flecainida, quinidina), efedrina, eritromicina, metadona y mecamilamina. La excreción renal de sales de litio, salicilatos y metotrexato puede aumentar por la alcalinización de la orina. El uso prolongado y simultáneo de bicarbonato de sodio con preparados que contienen calcio, como la leche o sus derivados, puede producir el síndrome de leche-alcalinos, este síndrome se caracteriza por hipercalcemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, alcalosis metabólica, calambres musculares, apatía, náuseas, vómitos, cefaleas, estados de confusión y anorexia.

La administración de antiácidos junto con medicamentos que presentan cubierta entérica puede hacer que la cubierta se disuelva con demasiada rapidez, pudiendo originar irritación gástrica o duodenal.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con la administración de bicarbonato de sodio con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia e hipernatremia. La administración continuada y a dosis altas puede producir alcalosis sistémica (dificultad al respirar, debilidad muscular, hipertonia muscular, ansiedad y otros efectos en el sistema nervioso central).
- Síndrome conocido como “leche y alcalinos” con hipercalcemia (anorexia, vómitos, náuseas, apatía, calambres musculares), cuando se ingiere gran cantidad de leche.
- Trastornos vasculares: hipertensión y edema cuando se administra de forma continuada y a dosis altas.
- Trastornos gastrointestinales: flatulencia, eructos, vómitos, retortijones, distensión del estómago y efecto rebote.

CONDICIÓN DE VENTA:

Venta sin fórmula médica

NORMA FARMACOLOGICA: 8.1.1.0.N10 ATC A02AH

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DESONIDA 0,1% CREMA

Expediente : 20092492

Radicado : 20211152191

Fecha : 03/08/2021

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 100 g de crema contiene Desonida micronizada 0,10 g.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si, la unificación conceptuada mediante Acta No. 09 de 2022 SEM, numeral 3.1.13.3 puede hacerse extensiva a todos los productos con principio activo Desonida en la concentración 1% y forma farmacéutica crema.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que, la unificación conceptuada mediante Acta No. 09 de 2022 SEM, numeral 3.1.13.3 puede hacerse extensiva a todos los productos con principio activo desonida en forma farmacéutica crema, ungüento o loción.

Finalmente, la Sala aclara el *Acta No. 09 de 2022 SEM, numeral 3.1.13.3 en el sentido de que la indicación es “Terapia corticosteroide tópica para la piel y anexos”, por lo anterior, esta indicación aplica para todos los productos con principio activo desonida con la composición cada 100 g o mL que contengan desonida micronizada 0,10 g, 0.05 g o 0.025 g, en forma farmacéutica crema, ungüento o loción.*

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.3.2 OCTENIDINA 0.2% Y 1,0% SOLUCIÓN TÓPICA

Radicado : 20231017889
Fecha : 16/02/2023
Interesado : ELECTROQUÍMICA WEST S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si la octenidina al 0,2% y al 1.0% solución tópica para uso en antisepsia prequirúrgica, antisepsia sobre heridas y mucosa, cumple con las condiciones para ser catalogado como medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra se solicita concepto sobre la clasificación de octenidina al 0,2% y al 1.0% solución tópica para uso en antisepsia prequirúrgica, antisepsia sobre heridas y mucosa, la Sala informa que en el Acta conjunta No. 1 de 2021 numeral 2.1., se conceptuó sobre productos similares y considera que el concepto aplica para la solicitud de la referencia; dado que para el producto de la referencia se reivindican indicaciones terapéuticas, este debe ser catalogado como medicamento.

3.3.3 ESTATUS REGULATORIO DE FENILEFRINA EN COLOMBIA

Radicado : 20231042503
Fecha : 22/02/2023
Interesado : BURITICA ABOGADOS SAS

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado respecto al estatus regulatorio de la molécula Fenilefrina en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite remitir al interesado al Acta No. 08 DE 2023 numeral 3.3.10.

3.3.4 BLEPHADEMODEX

Radicado : 20231074052
Fecha : 23/03/2023
interesado : Rubby Aristizabal

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el producto BLEPHADEMODEX, marca Thea, compuesto por PEG – 8, Polisorbato 80, Poloxámero 184, Terpinen – 4 -ol, PEG -6 glicéridos caprílicos/cápricos (Macrogol 6 glicerol capril caproato), hialuronato de sodio, fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato de potasio, agua purificada, recomendado para la higiene diaria de los párpados cuando hay infestación por Demodex y para aliviar los síntomas de infestación o inflamación del párpado (blefaritis) causada por Demodex, cumple o no con las condiciones para ser registrado en la categoría de medicamentos.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita concepto sobre la clasificación del producto BLEPHADEMODEX, recomendado para la higiene diaria de los párpados cuando hay infestación por Demodex y para aliviar los síntomas de infestación o inflamación del párpado (blefaritis) causada por Demodex. La Sala considera que, dado que se reivindica una indicación terapéutica, este debe ser catalogado como medicamento.

3.3.5 SCHERIDERM CREMA

Expediente : 32033
Radicado : 20233006544
Fecha : 28/06/2023
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Importados / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la norma farmacológica de la asociación de Valerato de Diflucortolona 0.1% + Nitrato de Isoconazol 1% + Sulfato de Neomicina 0,5%, con forma farmacéutica crema tópica; debido a que actualmente se encuentra en curso una renovación de registro sanitario para el producto SCHERIDERM CREMA.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la norma farmacológica para el producto de la referencia es 13.1.3.0.N40.

3.3.6 PROPOFOL

Radicado : 20231178094
Fecha : 07/07/2023
Interesado : SOCIEDAD COLOMBIANA DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
S.C.A.R.E.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado respecto a la inclusión del principio activo Propofol en el listado de medicamentos de control especial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita concepto sobre la inclusión del principio activo propofol en el listado de medicamentos de control especial de uso humano; la Sala encuentra que, si bien el propofol no está en la lista de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), y los argumentos presentados sugieren un riesgo para la salud pública. Teniendo en cuenta que la inclusión de principio activos en dicho listado no es función de la Sala, la Sala emite el presente concepto y recomienda al Invima que, con base en el numeral 2 del artículo 6 y del artículo 7 de la Resolución 315 de 2020, el Invima traslade el trámite en mención ante la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, conforme a lo establecido en la Resolución 315 de 2020, para que evalúe la inclusión del principio activo propofol en el listado de medicamentos de control especial de uso humano.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 TUSSIONEX DUO JARABE

Expediente : 19989532
Radicado : 20181215639
Fecha : 19/10/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 100 mL de jarabe contiene 80 mg de Bromhexina Clorhidrato, 2000 mg de Guayacolato de Glicerilo

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Expectorante y mucolítico para todas las afecciones de las vías respiratorias agudas o crónicas con alteración en el transporte y eliminación de las secreciones traqueobronquiales.

Contraindicaciones y advertencias: Adminístrese con precaución a pacientes con ulcera gástrica, hipersensibilidad a sus componentes.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la dosificación para el principio activo en mención, con respecto a la dosificación para el grupo etario de 6 años, dado que en el Acta No. 14 de 2018 SEM numeral 3.1.13.4., menciona:

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 2 cucharadas de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 1 cucharada de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 2 a 6 años de edad: 1/4 de cucharada de 5mL 3 veces al día. Administrar bajo supervisión médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación de la posología para el producto de la referencia es como se menciona a continuación:

Nueva Dosificación y Grupo Etario

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 2 cucharadas de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 1 cucharada de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 2 a 5 años de edad: 1/4 de cucharada de 5 mL 3 veces al día. Administrar bajo supervisión médica.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.2 DERMAPIROX®

Expediente : 20164236
Radicado : 20191107089 / 20231009910
Fecha : 23/01/2023
Interesado : PERCOS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto Acta No. 09 de 2022 SEM, numeral 3.3.2, acerca de:

1. ACLARAR el concepto técnico proferido mediante Acta del 15 de marzo de 2021, en el sentido de precisar que lo manifestado en dicho no impediría el otorgamiento el registro sanitario para el producto DERMAPIROX®, ya que en el pasado el INVIMA ya ha concedido a terceros y a PERCOS S.A. registros sanitarios para productos que incorporan una concentración de 8% de Ciclopirox expresada peso a peso (p/p), lo que implica que dicha concentración es sanitariamente viable desde la perspectiva de la norma farmacológica.
2. ACLARAR que, con base en los registros sanitarios previamente otorgados por el INVIMA para productos que incorporan una concentración de 8% de Ciclopirox expresada peso a peso (p/p), el registro sanitario del producto DERMAPIROX®, en una concentración expresada peso a peso (p/p) es equivalente a una concentración expresada en peso a volumen (p/v) y, por tanto, la solicitud de registro de DERMAPIROX® es viable desde la perspectiva de la norma farmacológica.
3. RECONOCER que, desde la perspectiva de la norma farmacológica, el otorgamiento del registro sanitario del medicamento DERMAPIROX® resulta viable, dados los registros sanitarios previamente otorgados por el INVIMA para concentraciones de 8% Ciclopirox en expresiones peso a peso (p/p) y las decisiones de las autoridades sanitarias alrededor del mundo autorizando la comercialización de dicho producto en una concentración de 8% expresada p/p.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara la concentración aprobada en norma farmacológica 13.1.3.0.N10, para Ciclopirox Solución Tópica 8% es: 8 g de Ciclopirox por cada 100 g de Solución tópica (8%P/P).

3.4.3 VITAMINA B1 + VITAMINA B2 + VITAMINA B6 + NICOTAMIDA

Radicado : 20231040617 / 20231041150
Fecha : 21/02/2023 / 21/02/2023
Interesado : Distribuidora Cytec S.A.S

Solicitud: El interesado solicita aclarar la norma farmacológica 21.4.2.3.N70 “Se acepta como complejo B únicamente la siguiente asociación de vitaminas: B1, B2, B6, ácido nicotínico o

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nicotamina”. Sin embargo, la norma no es clara en cuanto a la concentración aprobada para cada uno de los activos de forma expresa. Así pues, la inquietud que nos aqueja en el momento es:

1. ¿Es factible continuar con el proceso de formulación del producto descrito Vitamina B1 50 mg/mL, vitamina B2 5 mg/mL, Vitamina B6 50 mg/mL, Nicotinamida 50 mg/mL teniendo como precedente que la norma no sesga concentración alguna?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita aclaración de la norma farmacológica 21.4.2.3.N70 “Se acepta como complejo B únicamente la siguiente asociación de vitaminas: B1, B2, B6, ácido nicotínico o nicotinamida”, para precisar las concentraciones aceptadas.

La Sala informa al interesado que las indicaciones aprobadas para vitaminas como monocomponente son las deficiencias específicas de cada una; las indicaciones diferentes a las deficiencias deben estar soportadas con la evidencia clínica correspondiente, así como las indicaciones que se soliciten para las posibles asociaciones. La Sala considera que los productos que contengan asociaciones de vitaminas del complejo B deben justificar a la luz del estado del arte las indicaciones y concentraciones de sus productos.

3.4.4 FITOMENADIONA (VIT K) SOL INYECTABLE 1 mg/mL y 10 mg/mL

Radicado : 20231042639
Fecha : 22/02/2023
Interesado : SICMAFARMA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar cuales son las vías de administración aprobadas para el producto FITOMENADIONA SOL inyectable, ya que, en los registros sanitarios vigentes, en algunos está aprobada la vía de administración IM y en otros IM/IV/SC.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los medicamentos que contienen Fitomenadiona (vitamina K1) en solución inyectable se pueden administrar por las vías oral, intramuscular, subcutánea e intravenosa. Sin embargo, la vía de administración depende de la condición de salud a tratar y el volumen de solución a administrar, información que cada titular debe presentar de manera detallada en la información farmacológica en la información para prescribir.

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.5 N-ACETIL CISTEÍNA

Radicado : 20231046372
Fecha : 27/02/2023
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: Al revisar el listado de productos OTC actualizado a diciembre de 2022, se observa el principio activo N-acetil Cisteína 600 mg gránulos, polvo efervescente con la indicación mucolítico, la consulta es si para INVIMA "La forma farmacéutica gránulos, polvo efervescente es equivalente a polvo?".

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la forma farmacéutica gránulos, polvo efervescente son equivalentes a polvo.

3.4.6. EMPAGLIFOZINA + METFORMINA

Radicado : 20231058573
Fecha : 08/03/2023
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la cantidad de metformina aprobada para las asociaciones empaglifozina 12.5 mg + metformina 850 mg tabletas y empaglifozina 12.5 mg + metformina 1000 mg tabletas en el numeral 8.2.3.0.N20 de las normas farmacológicas emitidas en mayo 2022 corresponde a metformina base o metformina clorhidrato.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en las normas farmacológicas en que se encuentre la metformina corresponde es a la metformina clorhidrato, por tanto, para la Norma Farmacológica 8.2.3.0.N20 para las asociaciones empaglifozina + metformina tabletas del producto de la referencia, corresponden a metformina clorhidrato descritas así:

- Empaglifozina 12.5 mg + metformina clorhidrato 850 mg tabletas
- Empaglifozina 12.5 mg + metformina clorhidrato 1000 mg tabletas

La Sala recomienda ajustar las normas farmacológicas al presente concepto.

3.4.7 LIDOCAÍNA 10% EN AEROSOL

Radicado : 20231077256
Fecha : 27/03/2023
Interesado : LABORATORIOS RETY DE COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado, en el sentido de aclarar si el producto lidocaína base al

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

10% solución tópica presentada en aerosol se encuentra incluido en la norma farmacológica número 13.1.1.0.N10.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el producto lidocaína base al 10% solución tópica se encuentra en normas farmacológicas 13.1.1.0.N10. como loción tópica.

Siendo las 16:00 del día 11 de octubre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 16 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16