



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS ACTA No. 05 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA DEL 23 Y 24* DE MARZO DE 2020

* La sesión del día 24 de marzo se realizó el 25 de marzo, debido al Aislamiento Preventivo Obligatorio o cuarentena que se estableció en el decreto 457 del 22 marzo

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
José Gilberto Orozco Díaz
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Mauren Paola Arias Acosta

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 03 de 2019 SEM

1. TEMAS A TRATAR

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

Expediente : 20159151
Radicado : 20191035974
Fecha : 28/02/2019
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico

Indicaciones: (Del Documento)
Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la 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.
Epilepsia no controlada con tratamiento.
En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación
En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:
Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

Tramadol + Diclofenaco sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas.

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en Tramadol + Diclofenaco es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales.

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser discontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

También es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Tramadol + Diclofenaco

Con la administración a largo plazo de Tramadol + Diclofenaco la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.



Advertencias:

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis, el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Tramadol + Diclofenaco sólo si hay razones de peso. Tramadol tiene potencial de dependencia. En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Tramadol + Diclofenaco no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de Tramadol + Diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2

Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Tramadol + Diclofenaco en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada, estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. En estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco. Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Tramadol + Diclofenaco deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco, a los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Tramadol + Diclofenaco, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente. Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Tramadol + Diclofenaco recurrentes o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). · el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

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

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes



epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

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

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.



Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común:	>1/10
Común:	>1/100, <1/10
No común:	>1/1000, <1/100
Raro:	>1/10 000, <1/1000
Muy raro:	<1/10 000
Desconocido:	no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

Trastornos cardiacos

No comunes: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia

Muy raros: disfunción cardiaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática

Se le pide al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente. Se indicó a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso de que se presentara



dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

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

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas bullosas como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).



Muy raros: Hipertensión
Interacciones:

TRAMADOL + DICLOFENACO no deberá combinarse con inhibidores de la MAO.

- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.
- No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con TRAMADOL + DICLOFENACO
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO con otros medicamentos depresores del SNC incluyendo al alcohol puede potenciar los efectos en el SNC.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs, los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina
- El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
 - Clonus espontáneos
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol.

La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada.

- En un número limitado de estudios, la aplicación preo postoperatoria del antiemético 5-HT₃ antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con TRAMADOL + DICLOFENACO y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol.

También los AINE, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

- La administración concomitante de diferentes AINE puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico, Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y otros AINE.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.
 - Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.
 - Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.
 - En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.
 - Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.
- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.
 - Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
 - La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día. A menos que se prescriba de otra manera Tramadol+Diclofenaco debe ser administrado de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg clorhidrato de tramadol, 100 mg diclofenaco sódico diariamente). El intervalo entre dos dosis únicas debe ser por lo menos de 6 horas. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños:

No se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

Las cápsulas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar y justificar la creación de nueva forma farmacéutica, teniendo en cuenta que ya se encuentra aprobada en normas farmacológicas esta asociación de principios activos en otra forma farmacéutica.
2. Allegar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuna y postprandial; y diligenciar el **FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)**, Código: ASS-RSA-FM079 como soportes para la inclusión de nueva forma farmacéutica en normas farmacológicas. Así mismo debe tener en cuenta que una de las asociaciones presenta un sistema de liberación modificada, lo que podría generar un cambio en el comportamiento farmacocinético; otro de los factores que podrían alterar este comportamiento es el método de administración del producto dado que en el folio 20 se indica que el producto debe administrarse sin estar en ayunas, es decir debe administrarse con comida y si padece de estómago sensible, se recomienda tomarlo junto con algún alimento.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Allegar la información del estudio in vitro en el documento: **FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)**, Código: ASS-RSA-FM079.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in vitro se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar perfiles de solubilidad completos para Tramadol Clorhidrato y Diclofenaco sódico.
6. Allegar perfiles de disolución completos para Tramadol Clorhidrato, teniendo en cuenta que solo allegaron los perfiles con 6 unidades. Tenga en cuenta que los perfiles de disolución deben realizarse con doce unidades. Así mismo allegar las condiciones de Disolución en las que realizaron los perfiles de disolución (aparato, medio, temperatura, velocidad de agitación).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
8. Justificar el motivo por el cual no se realizó el perfil de disolución de Tramadol clorhidrato (pH 1.2, 4.5 y 6.8) en los tiempos de 5, 10 y 20 minutos.
9. Allegar datos primarios de los perfiles de disolución (1.2, 4.5 y 6.8) para Tramadol clorhidrato, donde se evidencie fechas de análisis, reporte de usos de equipos como balanzas analíticas, disolutor, cromatógrafo. Así mismo allegar certificados de calibración y/o calificación de los equipos empleados en el desarrollo de los ensayos y validación.
10. Allegar validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución de Tramadol Clorhidrato para pH's 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
11. Allegar ensayo de disolución en medio ácido (pH 1,2) que permita evaluar la gastroresistencia, seguido por disolución a pH 6,8. Debe tener en cuenta que la forma farmacéutica propuesta es nueva (no farmacopeica) y se debe garantizar la validez de los resultados en la etapa ácida. Adicionalmente allegar las condiciones de Disolución (aparato, medio, temperatura, velocidad de agitación).
12. Justificar el motivo por el cual no se realizó el perfil de disolución de Diclofenaco sódico en la etapa amortiguadora (pH 6.8) en los tiempos de 5, 10 y 20 minutos. Así mismo allegar las condiciones de Disolución en las que realizaron los perfiles de disolución (aparato, medio, temperatura, velocidad de agitación).
13. Allegar datos primarios de Disolución de pH 1.2 y de perfiles de disolución de pH 6.8 para Diclofenaco sódico, donde se evidencie fechas de análisis, reporte de usos de equipos como balanzas analíticas, Disolutor, cromatógrafo. Así mismo allegar certificados de calibración y/o calificación de los equipos empleados en el desarrollo de los ensayos y validación.
14. Allegar validación de la metodología analítica completa del ensayo de disolución en medio ácido (pH 1,2) que permita evaluar la gastroresistencia, seguido por disolución a pH 6,8. Tenga en cuenta que la forma farmacéutica propuesta es nueva y se debe garantizar la validez de los resultados en la etapa ácida.

3.1.5.2. FLUOMIZIN 10 mg Tabletas vaginales

Expediente : 20168732
Radicado : 20191167072
Fecha : 28/08/2019
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Cloruro de Decualinio

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Fluomizin está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. Ulceración del epitelio vaginal y de la porción vaginal del útero. Las mujeres jóvenes que no han tenido la menstruación y que, por tanto, no han alcanzado la madurez sexual no deben usar Fluomizin.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso intravaginal de jabones, espermicidas o lavados vaginales durante el tratamiento con Fluomizin. Como en todos los casos de infección vaginal, no se recomienda mantener relaciones sexuales sin protección durante el tratamiento con Fluomizin.

Fluomizin no reduce la eficacia de los preservativos de látex. Este producto puede reducir la eficacia de los preservativos que no sean de látex o los diafragmas. Por lo tanto, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos durante al menos las 12 horas siguientes al tratamiento.

No use Fluomizin durante las 12 horas previas al parto para minimizar la exposición del recién nacido al cloruro de decualinio. Dadas las circunstancias, informe a su médico.

Detenga el tratamiento durante la fase de hemorragia más profusa de la menstruación y reanúdelo a continuación.

Si los síntomas persisten al final del tratamiento o reaparecen posteriormente, consulte a su médico.

La administración de una dosis diaria más elevada o de un tratamiento inicial más prolongado de lo recomendado puede aumentar el riesgo de ulceración vaginal.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de ellos son leves y transitorios. A veces los síntomas de las infecciones vaginales (tales como prurito, ardor y flujo) pueden empeorar al inicio del tratamiento, antes de que empiecen a mejorar. En estos casos, debe continuar con el tratamiento, pero si las molestias persisten, consulte a su médico tan pronto como sea posible.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Flujo vaginal
- Prurito o ardor vaginal
- Infección vaginal por levaduras

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado vaginal
- Dolor vaginal
- Inflamación de la vagina (vaginitis) y de la vulva

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Vaginosis bacteriana
- Infecciones fúngicas de la piel
- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

- Ulceraciones de la mucosa vaginal, si el revestimiento vaginal ya presenta lesiones antes del tratamiento
- Sangrado uterino
- Enrojecimiento
- Sequedad vaginal
- Inflamación de la vagina
- Reacción alérgica con síntomas como erupción, inflamación o picor
- Fiebre.

Notificación de efectos adversos: Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se mencione en el prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Las sustancias aniónicas, como jabones, detergentes y surfactantes, pueden reducir la actividad del cloruro de decualinio. Por tanto, no se recomienda el uso intravaginal simultáneo de jabones, espermicidas o lavados vaginales. Fluomizin no debilita la funcionalidad de los preservativos de látex. No se dispone de datos sobre su interacción con preservativos que no sean de látex ni con otros métodos anticonceptivos intravaginales, por 3 de 7 lo que no se recomienda su uso concomitante con Fluomizin durante al menos 12 horas después del tratamiento.

Vía de administración:

Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Una tableta vaginal diaria durante seis días.

Las tabletas vaginales se insertan profundamente en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Esto se puede realizar mejor en posición reclinada con las piernas ligeramente flexionadas.

El tratamiento debe interrumpirse durante la menstruación y continuarse posteriormente. Aunque el flujo y la inflamación suelen aliviarse al cabo de 24 a 72 horas, se continuará el tratamiento incluso en caso de no sentir molestias subjetivas (prurito, flujo, olor).

Si el tratamiento dura menos de 6 días puede ocurrir una recaída.

Fluomizin contiene excipientes que no se disuelven totalmente, de forma que ocasionalmente se pueden encontrar restos del comprimido en la ropa interior. Esto no reviste importancia en relación con la eficacia del tratamiento con Fluomizin. La tableta no mancha la ropa interior, pero para su propia comodidad, puede utilizar una toalla higiénica o un protector para ropa interior.



En casos raros de vagina muy seca, es posible que la tableta vaginal no se disuelva y se expulse en forma intacta. Como consecuencia, el tratamiento no resulta óptimo. Con el fin de prevenir este efecto, se puede humedecer la tableta vaginal con una gota de agua antes de su inserción.

Mujeres mayores de 55 años:

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en mujeres mayores de 55 años.

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en menores de 18 años.

Grupo etario: Mujeres entre 18 – 55 años

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191167072
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191167072

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

3.1.5.3. WINADINE® SUSPENSIÓN

Expediente : 20168803
Radicado : 20191168037
Fecha : 29/08/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada 5 mL de suspensión contiene 325 mg de Acetaminofén + 30 mg de Fosfato de Codeína

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Analgésico indicado en mayores de 12 años, en el manejo del dolor moderado a severo, de trastornos dolorosos tales como cefalea, dismenorrea, procesos de dolor músculo-esquelético, mialgias y coadyuvante en el manejo del dolor por cáncer, entre otros.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma craneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas al acetaminofén:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a la codeína:

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíopes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en mayores de 12 años en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas al acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe



tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a la codeína:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o los AINEs.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Reacciones adversas:

Efectos adversos asociados a acetaminofén:

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

Carcinogenicidad:

En un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. También se ha sugerido que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis

Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, AINES y acetaminofen. Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Efectos sobre los riñones:

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo

Los resultados de un estudio de casos y controles han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños. Sin embargo, en una revisión se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.



En otro estudio de cuestionario realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos y niños. También se ha informado de angioedema. Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, y ha habido casos de necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.

Trastornos hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

Efectos adversos asociados a codeína:

La codeína tiene mínimos efectos adversos en las dosis orales usuales, sin embargo, la codeína comparte la potencialidad tóxica de los agonistas opiáceos. Grandes dosis de codeína (superiores a 240 mg en 24 horas) pueden originar los efectos indeseables de la morfina incluyendo depresión respiratoria, náuseas, desvanecimiento, somnolencia y estreñimiento. La depresión respiratoria es el riesgo más importante en sobredosis con el uso de opiáceos. En individuos con desórdenes respiratorios preexistentes este efecto puede llegar a amenazar la vida. La naloxona, antagonista de los narcóticos, ha sido empleada exitosamente en la reversión de este efecto adverso. Otros efectos adversos sobre el SNC incluyen desvanecimiento, disturbios visuales, depresión, sedación, nerviosismo y muy raramente delirio e insomnio. Los efectos adversos (no relacionados con el SNC) pueden incluir náusea, vómito, constipación, retención urinaria y oliguria en individuos con hipertrofia prostática. Muy rara ocurrencia de pancreatitis. El uso prolongado del fosfato de codeína en altas dosis ha producido dependencia en una pequeña proporción de usuarios. Además, los síntomas de privación pueden desarrollarse pero en forma más leve que los presentados con morfina. Los efectos teratogénicos de los opiáceos sobre el feto humano no son completamente conocidos y por ello deben ser evitados en las mujeres embarazadas.

Interacciones:

Interacciones asociadas a acetaminofén:

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutatión. La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la



metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, el acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la rifampicina. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben isoniacida, sola o con otros fármacos para la tuberculosis

La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, o primidona.

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas. También se ha

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole³ Sin embargo, ni los estudios a corto, ni a largo plazo (este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática. Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónico del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Interacciones asociadas a codeína:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodiacepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de codeína y benzodiacepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodiacepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Adultos y mayores de 12 años: 5 cc de Winadeine® Suspensión 3-4 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir Versión Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Agosto de 2019

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

Composición:

Cada 5 mL de suspensión contiene 325 mg de Acetaminofén + 30 mg de Fosfato de Codeína

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Analgésico indicado en mayores de 12 años, en el manejo del dolor moderado a severo, de trastornos dolorosos tales como cefalea, dismenorrea, procesos de dolor músculo-esquelético, mialgias y coadyuvante en el manejo del dolor por cáncer, entre otros.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas al acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- **Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.**
- **Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.**
- **Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).**
- **Con síndrome de Gilbert.**
- **Deterioro de la función renal.**

Contraindicaciones relativas a la codeína:

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíopes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.



La codeína no está recomendada para el uso en mayores de 12 años en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas al acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a la codeína:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o los AINEs.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Reacciones adversas:

Efectos adversos asociados a acetaminofen:

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

Carcinogenicidad:

En un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. También se ha sugerido que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis

Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, AINES y acetaminofen. Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Efectos sobre los riñones:

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido



piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo

Los resultados de un estudio de casos y controles han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños. Sin embargo, en una revisión se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En otro estudio de cuestionario realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos y niños. También se ha informado de angioedema. Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, y ha habido casos de necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.

Trastornos hepato biliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

Sobredosis:

La sobredosis oral aguda con acetaminofén, ya sea accidental o deliberada, es relativamente frecuente y puede ser sumamente grave a causa del estrecho margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas. Los adultos que toman dosis de 10 a 15 g de acetaminofén en el curso de 24 horas pueden sufrir una necrosis hepatocelular grave y, con menos frecuencia, necrosis tubular renal. La necrosis hepatocelular puede progresar a coma de origen hepático y puede ser fatal. Los pacientes deben ser considerados en riesgo de daño hepático grave si han ingerido más de 150 mg/Kg de



acetaminofén o 12 g o más en total, el más pequeño de los dos. El uso crónico de dosis supratrapéuticas en niños ha dado lugar a sobredosis no intencionales y hepatotoxicidad grave.

Los pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas o los que tienen antecedentes de abuso de alcohol corren un alto riesgo de daño hepático, al igual que los pacientes que sufren de malnutrición como los que padecen anorexia, sida o fibrosis cística. Los que no han ingerido alimento durante unos pocos días o los que tienen bajo peso corporal también están predispuestos a la hepatotoxicidad. Estos pacientes de alto riesgo pueden presentar hepatotoxicidad con una dosis tan baja como de 75 mg/kg de acetaminofén (equivalente a alrededor de 5 g en un paciente que pesa 70 kg) ingerida en el curso de 24 horas.

Los signos incipientes de una sobredosis (muy frecuentemente náuseas, vómito, anorexia palidez y dolor abdominal aunque también puede haber letargo y diaforesis) por lo general aparecen dentro de las primeras 24 horas. El dolor abdominal puede ser la primera indicación de daño hepático, la cual casi nunca se establece antes de las 24 a 48 horas y en ocasiones puede demorarse hasta 4 a 6 días después de la ingestión. El incremento en los niveles de transaminasas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en los niveles de protrombina puede aparecer 12 a 48 después de la sobredosis aguda. El daño hepático suele alcanzar su nivel máximo 72 a 96 horas después de la ingestión. Pueden sobrevenir citolisis hepática, que puede llevar a insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica, encefalopatía, coma y muerte. Las complicaciones de la falla hepática incluyen acidosis, edema cerebral, hemorragia, hipoglucemia, hipotensión, infección e insuficiencia renal. El tiempo de protrombina aumenta a medida que se deteriora la función hepática y algunos recomiendan medirla con regularidad. Sin embargo, dado que tanto el acetaminofén como la acetilcisteína de forma independiente pueden afectar el tiempo de protrombina en ausencia de lesión hepática, se ha cuestionado el uso del tiempo de protrombina como marcador de la hepatotoxicidad y se ha recomendado que las decisiones de tratamiento se basen en toda la bioquímica hepática.

Puede haber insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático grave. Otros síntomas no hepáticos que se han mencionado después de la sobredosis de acetaminofén incluyen anormalidades del miocardio, pancreatitis y pancitopenia.

Se piensa que el mecanismo de la toxicidad en la sobredosis de acetaminofén es la producción de un metabolito menor pero altamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimina (NAPQI) por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y el riñón. La cantidad de NAPQI producida después de las dosis normales de acetaminofén, por lo general, resulta detoxificada por completo por conjugación con glutatión y se excreta como conjugados de la mercaptopurina y la cisteína. En la sobredosis de acetaminofén, las reservas tisulares de glutatión se agotan, lo cual permite que la NAPQI se acumule y se enlace con grupos sulfhidrilo dentro de los hepatocitos lo cual causa el daño celular. Por ello, se usan sustancias capaces de recuperar las reservas agotadas de glutatión, como la acetilcisteína o la metionina, como antídotos en la sobredosis de acetaminofén. La acetilcisteína también puede estar involucrada en la reparación de los tejidos dañados.

El tratamiento pronto es esencial, incluso cuando no hay síntomas obvios y todos los pacientes deben ser hospitalizados; también se deben instaurar las medidas plenas de soporte. El carbón activado se puede usar para reducir la absorción gastrointestinal, si se puede dar dentro de la hora siguiente a la sobredosis y si se han ingerido más de 150 mg/kg o 12 g de acetaminofén (la menor de las dos). No obstante, si se van a dar

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetilcisteína o metionina por vía oral es mejor despejar el estómago de carbón para evitar que este reduzca la absorción del antídoto.

La concentración plasmática de acetaminofén se debe determinar luego de las 4 horas siguientes a la ingestión, para asegurarse de que se registran las concentraciones pico. El riesgo de daño hepático se determina por comparación con una línea en el nomograma de referencia en una gráfica de concentración plasmática de acetaminofén contra las horas transcurridas después de la ingestión. Se pueden usar una gráfica semilogarítmica o una gráfica lineal. Por lo general se requiere el tratamiento con el antídoto si la concentración plasmática de acetaminofén del paciente es más alta que la línea apropiada.

Si hay alguna duda alrededor del tiempo adecuado o la necesidad de tratamiento, el paciente debe ser tratado con un antídoto. En algunos centros, los pacientes que han ingerido 150 mg/kg o más de acetaminofén son tratados sin importar cuáles sean las concentraciones plasmáticas de acetaminofén

El tratamiento con antídoto se debe iniciar lo más pronto posible después de la sospecha de la ingestión de acetaminofén y no se debe demorar mientras se esperan los resultados de las determinaciones plasmáticas. Una vez que los resultados están disponibles, el tratamiento puede ser interrumpido si la concentración inicial está por debajo de la línea de referencia del nomograma. Con todo, la concentración inicial está por encima de la línea de referencia, se deberá dar el curso completo del antídoto y no interrumpirlo cuando las concentraciones plasmáticas subsiguientes caigan por debajo de la línea de referencia.

Antídoto. La acetilcisteína suele ser el antídoto de elección pero la vía de administración varía y todavía no se ha determinado el mejor protocolo. El uso intravenoso se ha asociado con reacciones anafilácticas pero es la vía preferida a causa de los temores de que la absorción oral podría verse reducida por el vómito o el carbón activado. Sin embargo, la vía oral también está autorizada y es efectiva. La acetilcisteína tiene máxima eficacia cuando se da durante las primeras 8 horas después de la sobredosis y el efecto disminuye progresivamente en lo sucesivo. Se demostró que el tratamiento tardío era seguro y los estudios en pacientes tratados hasta 36 horas después de la ingestión hacen pensar que se pueden obtener beneficios hasta las 24 horas y tal vez incluso más allá. Además, se ha demostrado que dar la acetilcisteína intravenosa a pacientes que ya han presentado una falla hepática fulminante reduce la morbilidad y la mortalidad.

La concentración plasmática de acetaminofén puede ser disminuida por diálisis.

Una dosis inicial de 150 mg/kg (máximo 16,5 g) de acetilcisteína en 200 mL de glucosa al 5% se da por vía intravenosa en el curso de 60 minutos. Esto va seguido de una infusión intravenosa de 50 mg/kg (máximo 5,5 g) en 500 mL de glucosa al 5% durante las siguientes 4 horas y luego 100 mg/kg (máximo 11 g) en un litro durante las siguientes 16 horas. Se puede usar solución de cloruro de sodio al 0,9% cuando la glucosa al 5% no es adecuada. El volumen de los fluidos intravenosos deberá ser modificado en los niños o en personas que tienen un peso corporal de menos de 40 kg. Si se presenta una reacción anafilactoide, se deberá suspender la infusión y dar un antihistamínico; puede ser posible continuar la infusión de acetilcisteína a menor velocidad.

La acetilcisteína también se puede dar por vía oral como alternativa al tratamiento parenteral. Se da como una dosis inicial de 140 mg/kg en una solución al 5% seguida de 70 mg/kg cada 4 horas para otras 17 dosis adicionales.



El trasplante hepático puede ser considerado como último recurso en algunos pacientes. Después de la sobredosis maternal durante el embarazo el metabolismo fetal del acetaminofén que atraviesa la barrera placentaria puede producir suficientes metabolitos hepatotóxicos para ocasionar hepatotoxicidad fetal. Algunos datos limitados de informes de casos y de una serie de casos sugieren que el tratamiento precoz con acetilcisteína oral o intravenosa puede ser seguro y efectivo en esos casos. Se recomienda el uso de acetilcisteína si hay indicación clínica.

Se ha informado de errores de dosificación con acetaminofén intravenoso, particularmente en niños pequeños; rara vez, dichos errores han dado lugar a sobredosis sustanciales y daño hepático. Además, es probable que los pacientes que reciben acetaminofén intravenoso tengan aumentado el riesgo de hepatotoxicidad debido a mala nutrición por ayuno agudo. El Sistema Nacional de Información sobre Venenos del Reino Unido recomienda dar tratamiento con acetilcisteína por vía intravenosa (ver las dosis arriba) cuando se han dado 60 mg/kg o más de acetaminofén en total por vía intravenosa a adultos y niños en el curso de 24 horas.

Pancreatitis:

Se informó que la pancreatitis inducida por fármacos asociada con el acetaminofén es una reacción infrecuente que solamente se presenta en pacientes que toman más de las dosis recomendadas. En un estudio retrospectivo de datos de 814 pacientes que habían tomado una sobredosis de acetaminofén, se detectó hiperamilasemia en 246 y fue más frecuente y más grave en pacientes trasladados a una unidad especializada a causa de que tenían un envenenamiento más grave. Sin embargo, solo se diagnosticó pancreatitis aguda en 33 casos.

Deterioro de la función hepática:

Hay evidencia de que el acetaminofén podría y ha sido usado sin problema en pacientes que tienen enfermedad hepática. Los estudios también han demostrado que aunque la vida media del acetaminofén estaba prolongada en esos pacientes, las concentraciones de glutatión en quienes tomaron las dosis recomendadas no se agotaron hasta los niveles críticos que permitirían la acumulación del metabolito hepatotóxico del acetaminofén.

Porfiria:

La Base de datos farmacológica para porfiria aguda, recopilada por el Centro de Porfiria de Noruega (NAPOS) y el Centro de Porfiria de Suecia, clasifica al acetaminofén como probablemente no porfirogénico; se puede usar como fármaco de primera elección y no hay que tomar otras precauciones.

Deterioro de la función renal:

Se recomienda tener precaución cuando se da acetaminofén a los pacientes que tienen deterioro de la función renal. Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén y sus conjugados glucurónico y sulfato están aumentadas en pacientes que tienen insuficiencia renal moderada y en pacientes en diálisis. Se ha sugerido que el acetaminofén mismo puede ser regenerado a partir de estos metabolitos.

Efectos adversos asociados a codeína:

La codeína tiene mínimos efectos adversos en las dosis orales usuales, sin embargo, la codeína comparte la potencialidad tóxica de los agonistas opiáceos. Grandes dosis de codeína (superiores a 240 mg en 24 horas) pueden originar los efectos indeseables de la morfina incluyendo depresión respiratoria, náuseas, desvanecimiento, somnolencia y estreñimiento. La depresión respiratoria es el riesgo más importante en sobredosis con el uso de opiáceos. En individuos con desórdenes respiratorios preexistentes este efecto puede llegar a amenazar la vida. La naloxona, antagonista de los narcóticos, ha



sido empleada exitosamente en la reversión de este efecto adverso. Otros efectos adversos sobre el SNC incluyen desvanecimiento, disturbios visuales, depresión, sedación, nerviosismo y muy raramente delirio e insomnio. Los efectos adversos (no relacionados con el SNC) pueden incluir náusea, vómito, constipación, retención urinaria y oliguria en individuos con hipertrofia prostática. Muy rara ocurrencia de pancreatitis. El uso prolongado del fosfato de codeína en altas dosis ha producido dependencia en una pequeña proporción de usuarios. Además, los síntomas de privación pueden desarrollarse pero en forma más leve que los presentados con morfina. Los efectos teratogénicos de los opiáceos sobre el feto humano no son completamente conocidos y por ello deben ser evitados en las mujeres embarazadas.

Sobredosis:

Una sobredosis significativa puede producir náusea, vómito, depresión del SNC y depresión respiratoria. El manejo de la sobredosificación aguda incluye: lavado gástrico, ventilación artificial y terapia con oxígeno si fuera necesaria. Si existe depresión respiratoria u otro efecto adverso serio, se debe administrar naloxona por vía parenteral. Ver lo concerniente a la sobredosis con acetaminofén que se lista en la sección de acetaminofén.

Interacciones:

Interacciones asociadas a acetaminofén:

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutatión. La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, el acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la rifampicina. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben isoniacida, sola o con otros fármacos para la tuberculosis



La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, o primidona.

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas. También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole³ Sin embargo, ni los estudios a corto, ni a largo plazo (este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática. Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónido del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Interacciones asociadas a codeína:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodicepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de codeína y benzodicepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.



Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodicepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Adultos y mayores de 12 años: 5 cc de Winadeine® Suspensión 3-4 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar Información para Prescribir Versión Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Agosto de 2019.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 SYNKALOR ®

Expediente : 20159797
Radicado : 20191044769 / 20191181898
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 9.7 mg de Paroxetina mesilato, equivalente a 7.5 mg de Paroxetina base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.
- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.
- Synkalar no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalar, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalar. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalar (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalar, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalar no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. Synkalar no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maníacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkolor en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
 - Efectos sobre el estadio de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkolor (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkolor afecte el estado de conciencia de las usuarias.
 - Epilepsia y convulsiones: Synkolor no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkolor (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkolor, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
 - Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkolor, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
 - Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkolor en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
 - Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkolor y alcohol.
 - Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estadio mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkolor e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
 - Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkolor (> 12.5 mg/día). Synkolor debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
 - El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
 - El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), hipertensión arterial no

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Náuseas
- Comunes (> 1/100 - < 1/10): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequedad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes (>1/100 - < 1/10): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolid y cloruro de metiltionio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalar con estos medicamentos.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalar, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalar, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etario:

Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008470 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.6.3, en el sentido de allegar estudios clínicos comparativos con terapia de reemplazo hormonal, aclara la solicitud en cuanto a la Información para Prescribir y allegar la Información para Prescribir corregida en el sentido de sustituir la frase: Precauciones y recomendaciones por Precauciones y Advertencias, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191044769

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.6.2 TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

Está indicado en adultos para la anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas de corta duración.

Contraindicaciones:

El uso de Takipril en niños menores de 6 meses está contraindicado debido al riesgo alto de desarrollar metahemoglobinemia. La inyección intravascular de Takipril 20 mg/mL está contraindicada. Takipril no se debe inyectar en zonas infectadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Pacientes con porfiria aguda. Sólo se debe administrar Takipril cuando la indicación sea apremiante dado que este medicamento les puede precipitar la porfiria y se deben tomar todas las precauciones pertinentes

Precauciones:

Esclerosis múltiple, hemiplejía, paraplejía o trastornos neuromusculares; no obstante debe utilizarse con precaución. Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo antes del tratamiento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, la dosis máxima equivalente es 4 mL de Takipril; por tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La combinación de diversos anestésicos locales induce efectos adicionales que alteran el sistema cardiovascular y el SNC.

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)

Cantidad: 40

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Única

Condición de venta:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191223978

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

3.1.6.3 XOLYXA®

Expediente : 20158383

Radicado : 20191024369

Fecha : 12/02/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: (Del Documento)

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

Contraindicaciones: (Del Documento)

- Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.
- Insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:



Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio.

Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión:

Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos:

Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica:

Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico:

QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pretratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente. Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pretratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.



Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja). Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos

Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, Trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o ericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A:

Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la Concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios in vitro sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea:

Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.



- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que en el soporte de bioequivalencia para el trámite de Evaluación Farmacológica del producto XOLYXA Bosutinib monohidrato 400 mg los perfiles de disolución presentados por proporcionalidad de dosis no dan cumplimiento, teniendo en cuenta lo manifestado por el interesado que el estudio In-vivo presentado para el biolote no cumple con los requerimientos de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, el lote utilizado en los perfiles de disolución no corresponde al lote utilizado en el estudio in-vivo y no se presenta la caracterización del mismo.

3.1.6.4 EPAPURE

Expediente: 20173208
Radicado: 20191231759
Fecha: 11/25/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene Icosapentanoato de etilo 1 g
Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones

Complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).

Contraindicaciones

EPAPURE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido eicosapentaenoico etil éster o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y Advertencias

Monitoreo: pruebas de laboratorio

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

Alergia al pescado

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE.

EPAPURE debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los pecados y / o mariscos.

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas informadas en al menos un 2% y a una tasa mayor que el placebo para los pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo según los datos agrupados en dos estudios clínicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia > 2% y mayor que el placebo en ensayos doble ciego controlados con placebo *

Reacción adversa	Placebo (N=309)		EPA (N=622)	
	n	%	n	%
Artralgia	3	1.0	14	2.3

* Los estudios incluyeron pacientes con valores de triglicéridos de 200 a 2000 mg / dL.

Una reacción adversa adicional de los estudios clínicos fue el dolor orofaríngeo.

Interacciones

Anticoagulantes: Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Los pacientes que reciben tratamiento con Icosapentanoato de etilo y otros medicamentos que afectan la coagulación (p. Ej., Agentes antiplaquetarios) deben controlarse periódicamente.

Icosapentanoato de etilo se estudió a un nivel de dosis de 4 g / día con los siguientes medicamentos, que son sustratos típicos de las enzimas del citocromo P450, y no se observaron interacciones farmacológicas:

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

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

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco-fármaco con 25 sujetos adultos sanos,



Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o Cmax de R y S-warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

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

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario

Administración oral

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., Diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda.

Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir EPAPURE, que debe continuar durante el tratamiento con EPAPURE.

La dosis diaria de EPAPURE es de 4 gramos por día; dos cápsulas de 1 gramo dos veces al día con comida

Se debe recomendar a los pacientes que traguen las cápsulas de EPAPURE enteras. No rompa, triture, disuelva ni mastique las cápsulas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No 20201034715

3.1.6.5 ECLAMP

Expediente: 20163980
Radicado: 20191102558 / 20191241749
Fecha: 12/5/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Prevención de preeclampsia

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.
- Tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis > 15 mg/semana.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antiinflamatorias el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios / antiinflamatorios, en estos pacientes el ácido acetil salicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela). Trastornos hepato biliares: - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.



Trastornos del sistema inmunológico: En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por ASA o enfermedad respiratoria exacerbada por ASA, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal. Mareos, dolor de cabeza.

Trastornos cardiacos: Edema, hipertensión y fallo cardiaco.

Trastornos vasculares: Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón α : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón α .

Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles



interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
75 a 150 mg/día, según criterio médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014477 emitido mediante Acta 23 SEM de 2019, numeral 3.1.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: La Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto, para verificar si procede administrativamente la evaluación del trámite teniendo en cuenta que como respuesta a auto el interesado manifiesta que los documentos soportes fueron allegados mediante correspondencia.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. NEUPREL 150 MG CÁPSULAS

Expediente : 20059258
Radicado : 20191128431
Fecha : 08/07/2019
Interesado : Salus Pharma Labs S.A.S.
Fabricante : Quimica Patric LTDA.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

3.1.7.2. MARTESIA 300 MG

Expediente : 20015005
Radicado : 20191132555
Fecha : 12/07/2019

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Roemmers S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

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

3.1.7.3. LOTINERCAN 100 MG

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595 / 2016156130 / 20181210483 / 20191092796 / 20191182587
Fecha : 18/09/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Corealis Pharma, Canada For Pharmascience Inc.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib Clorhidrato equivalente a Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010432 y anexos al expediente allegando la información de perfiles de disolución solicitada mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.4. MYFETIL 250 mg CAPSULAS

Expediente : 20142957
Radicado : 20181062324 / 20191044501/20191074716
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Human BioScience / Grupo de Registros Sanitarios
Fabricante : Strides Shasun Limited

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000162 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.



El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. Conceptuar sobre la respuesta presentada por el usuario a los requerimientos emitidos para la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto.
2. Conceptuar sobre el inserto y la IPP allegados en la respuesta al auto con Radicado No. 20191044501 del 12/03/2019.
3. Indicar cuáles son las contraindicaciones del producto Micofenolato de Mofetilo 250 mg CÁPSULAS, teniendo en cuenta los conceptos emitidos en el Acta No. 13 de 2013 numeral 3.2.5., Acta No. 10 de 2016 numeral 3.4.20. y Acta No.10 de 2018 numeral

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

3.1.7.5 METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 19905554
Radicado: 20191089662
Fecha: 5/14/2019
Interesado: WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante: GENFAR S.A. / SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850mg de metformina cd gránulos al 95% (povidona k30, povidona k90, almidon pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio), equivalente a metformina clorhidrato.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar cuál es el polimorfo de metformina que utiliza.
2. Allegar el estudio in vivo frente al producto de referencia Glucophage de laboratorio Merck , con la dosis más alta , por cuanto el producto farmacéutico presentado no cumple para optar a bioexención, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.2 de la resolución 1124 de 2016 que dice : *Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación.*
3. Aclarar la solicitud para el estudio de bioequivalencia por cuanto en su información allegada presenta diferentes fabricantes, por lo que debe allegar la información de los productos por fabricante.
4. Allegar el protocolo del estudio.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. **Aclarar la inconsistencia de las fórmulas cuali-cuantativas presentadas del producto multifuente (folios 12, 709 y 2904). Allegar un comparativo entre los productos en el cual se evidencie fabricante, fórmula cuali-cuantitativa, proceso de fabricación (numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016 frente al tamaño de lote.**
6. **Allegar el certificado de análisis de principio activo metformina que es utilizado por cada fabricante de producto terminado.**
7. **Allegar los certificados de análisis de los productos terminados utilizados en el estudio de conformidad a lo indicado en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1. se debe contener número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad, potencia, fabricante de los productos multifuente y producto de referencia. Tener en cuenta que la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$.**
8. **De llegar a ser aprobado el estudio de bioequivalencia in vivo con el fabricante del biolote para la dosis mayor puede optar a bioequivalencia por proporcionalidad para otras concentraciones del producto con el mismo fabricante (dando cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3 para presentar bioexención). De acuerdo al nivel de impacto de las diferencias entre los productos con diferente fabricante del producto, presentar el estudio in vivo o in-vitro. Al no presentar el interesado información suficiente de cada producto solicitado no se puede establecer el estudio a presentar, por lo tanto es responsabilidad del interesado el cumplimiento de la resolución 1124 de 2016.**
9. **Para poder optar a bioexención el producto con el principio activo metformina que es clase 3, todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación Glucophage de laboratorio Merck, según lo establecido en el numeral 10.2 y el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016. El producto de referencia deber ser de la misma concentración del producto multifuente. Tener en cuenta que no es correcto el producto de referencia que allega en el folio 2891.**
10. **Los perfiles de disolución que presente deben ser realizados bajo técnicas validadas**
11. **Los perfiles de disolución se debe realizar a las condiciones establecidas en la resolución 1124 de 2016, y ser con técnicas validadas previamente.**
12. **Presentar una declaración firmada que confirme que los productos de prueba son idénticos al producto farmacéutico que se presenta para su registro**
13. **Allegar la caracterización del estándar utilizado en el análisis, adicional allegar el certificado del estándar primario.**
14. **Allegar la prueba de solubilidad de materia prima (principio activo) metformina.**

3.1.7.6 MAXGALIN 300

Expediente: 20066849
Radicado: 20191102564
Fecha: 5/30/2019
Interesado: QUÍMICA FINA S.A.
Fabricante: SUN PHARMACEUTICAL IND

Composición. Cada cápsula dura contiene 300 mg de pregabalina

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.7 MARTESIA® 75 mg

Expediente: 20015001
Radicado: 20191129769
Fecha: 7/9/2019
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante: ROEMMERS S.A. / MEGA LABS S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioexención del producto de la referencia

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

3.1.7.8 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETAS

Expediente: 20030710
Radicado: 20191150748
Fecha: 8/6/2019
Interesado: TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante: TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de levotiroxina sodica
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar los resultados de los parametros farmacocinéticos con y sin la corrección de las concentraciones basales teniendo en cuenta que los resultados presentados no dan cumplimiento a los criterios de aceptación para productos de estrecho margen terapeutico según el numeral 7.7 de la resolución 1124 de 2016.
2. Justificar por que no se cuantifica T3, no dando cumplimiento a lo establecido en el protocolo.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Allegar el seguimiento realizado a la voluntaria que no se presentó al segundo periodo por sospecha de embarazo.

3.1.7.9 CICLOSPORINA 25 mg Cápsula blanda

Expediente: 20160522
Radicado: 20191055429
Intención: 2019002105
Fecha: 3/26/2019
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante: EMS S/A

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de ciclosporina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar CVL actualizado para los productos de CICLOSPORINA 25 mg Cápsula blanda y CICLOSPORINA 50 mg Cápsula blanda de los países donde se comercializan los productos.
2. Aclarar cuál es el Fabricante del producto empleado en los estudios in vivo (ayuna y comidas) teniendo en cuenta que el certificado de BPM allegado corresponde a Germed Farmaceutica, Ltda y el Fabricante del producto test de acuerdo con lo indicado en el folio 6 corresponde a Nature's Plus Farmaceutica Ltda, Brasil. así mismo aclarar cuál será el fabricante de los productos que comercializará en Colombia.
3. Justificar porqué el certificado de BPM allegado corresponde a una Fecha posterior (2016/10/21) a la de Fabricación del producto test. Lo anterior indica que el estudio fue realizado en un tiempo previo al otorgamiento de las BPM del Fabricante del producto de estudio (CICLOSPORINA 25 mg Cápsula blanda y CICLOSPORINA 50 mg Cápsula blanda)
4. Justificar porque se realizaron los estudios (ayuna y comidas) con una dosis total de 200 mg, teniendo en cuenta que la guía de la FDA propone realizar el estudio con una dosis de 100 mg.
5. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizaron los estudios (ayuna y comidas). (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Así mismo aclarar si el lote sobre el cual se realizaron los estudios, es representativo del lote industrial o si se trata de un lote piloto.
6. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia de los estudios realizados (ayuna y comidas). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
7. Allegar fórmula cualicuantitativa con la cual se desarrollaron los estudios de bioequivalencia (ayuna y comidas). Así mismo, considerando que los estudios fueron realizados en el año 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.



8. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los estudios (ayuna y comidas) se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior teniendo en cuenta que no se evidencia el certificado de la etapa clínica y estadística; adicionalmente, el certificado allegado respecto al centro de la etapa analítica corresponde a Anapharm Europe, S.L.U. Encuny, 22 2 08038 Barcelona y en el estudio (folio 5 del estudio en ayunas y con comidas) se indica que el centro analítico corresponde a Anapharm 2050, Boul René-Lévesque Ouest, Sainte-Foy (Quebec), Canada.
9. Allegar la póliza del estudio en ayunas y con comidas
10. Allegar la validación de la metodología analítica completa para los estudios en ayuna y con comidas, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
11. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los sujetos que participaron en los estudios en ayunas y con comidas.
12. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizaron los estudios in vitro de concentraciones de 25 y 50 mg. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Así mismo aclarar si el lote sobre el cual se realizaron los estudios, es representativo del lote industrial o si se trata de un lote piloto.
13. Justificar el motivo por el cual el producto de referencia empleado en el estudio in vitro, corresponde a un lote diferente al empleado para el desarrollo del estudio in vivo, es decir no corresponde al biolote. Tenga en cuenta que la comparación de perfiles de disolución del producto de estudio, en este caso Ciclosporina 25 y 50 mg Cápsula blanda se debe realizar frente al biolote.
14. Allegar fórmulas cualicuantitativa de los productos con la cuales se desarrollaron los estudios in vitro (25 y 50 mg). Tenga en cuenta que para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis todos los ingredientes activos e inactivos están exactamente en las mismas proporciones en las diferentes dosis (Resolución 1124 de 2016 Anexo técnico 1, Numeral 10.3.1).
15. Considerando que el estudio in vitro fue realizado en el año 2012, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
16. Aclarar el Fabricante de los productos tests empleados en el estudio in vitro (Germed Farmaceutica, Ltda), dado que es diferente al Fabricante del producto test empleado en el estudio in vivo (Nature´s Plus Farmaceutica Ltda)
17. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia empleados en el estudio in vitro. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
18. Allegar certificados analíticos de los estándares empleados para el desarrollo de los perfiles de disolución y para la respectiva validación analítica.
19. Allegar perfiles de disolución completos para los pH 1.2, 4.5 y 6.8 y medio de control de calidad, teniendo en cuenta que el estudio in vitro allegado se encuentra incompleto en el sentido de que solo se presenta perfil de disolución a pH 1.2 en algunos tiempos de muestreo, sin la metodología analítica para la respectiva cuantificación del principio activo y en un volumen de medio diferente a lo exigido por la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que la información solicitada debe cumplir los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016 Anexo técnico 1 N° 10.3 Estudios de equivalencia in vitro.
20. Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
21. Allegar la validación de la metodología analítica completa empleada para la realización de perfiles de disolución, incluyendo los datos primarios, el



protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

3.1.7.10 GLIFORMIN 1000 TABLETAS CUBIERTAS

Expediente: 19988017
Radicado: 20181140441
Fecha: 7/13/2019
Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene mezcla metformina compresion directa la cual contiene metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar cuál es el tamaño del lote Gliformin 1000 (Metformina 1000mg) lote PRE-003.
2. Aclarar si fue utilizada alguna ponderación para el cálculo de la concentración de metformina en plasma en las muestras evaluadas y como se ajustó al modelo de regresión empleado.

Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Recuperación, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de

3.1.7.11 PREGABALINA 300 mg

Expediente: 20036548
Radicado: 20191048243 / 20191171809
Fecha: 4/9/2019
Interesado: Tecnoquímicas S.A.
Fabricante: Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009290 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.38, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Pregabalina 300mg cápsulas fabricado por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. Cali-Colombia frente al producto de la referencia Lyrica® 300 mg pregabalina cápsulas Orion Pharma de Finlandia.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.12 IMATERO

Expediente: 20064440
Radicado: 20191184783
Fecha: 9/20/2019
Interesado: SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene Imatinib Mesilato Forma Beta equivalente a Imatinib 400 mg
Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aclarar cuál es el tamaño real del lote Imatero tabletas 400mg y lote J0T12-010B, adjuntar copia de la orden de producción del mismo donde se indique esa información.**
- **Adjuntar copia del certificado de Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la etapa clínica y de la etapa analítica del laboratorio Lambda Therapeutics Research Ltd. Allegar además, copia de la póliza de seguro contratada con Bajaj Allianz General Insurance Co Ltd, que cubrió el estudio durante su realización.**
- **Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de cada una de las muestras de plasma tomadas a los voluntarios durante el estudio en cada uno de los periodos.**
- **Aclarar cómo fue realizada la evaluación de la estabilidad del analito Imatinib en el instrumento (HPCL), allegar resultados de la evaluación, el criterio de aceptación y los cromatogramas completos correspondientes.**

3.1.7.13 CAPECITABINA 500 mg TABLETAS

Expediente: 20067760
Radicado: 20191191151
Fecha: 9/30/2019
Interesado: NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta con cubierta entérica con película contiene Capecitabina 500 mg.
Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:



- **Adjuntar copia en inglés o traducción oficial al español de los certificados de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de las etapas clínica y analítica de los centros: Socra Tec R&D GmbH y Krankenhaus Nordwest GmbH. Aclarar cuál es la relación comercial entre Novartis de Colombia SA y el patrocinador HEXAL AG y demostrar que el medicamento test evaluado: Capecitabina 500mg lotes D10011/1 y D10011/2, fueron fabricados por HETERO LABS LIMITED.**
- **De acuerdo al informe final de validación, el analito capecitabina fue evaluado en su estabilidad tanto en solución (agua:ACN, 50:50) como en plasma humano para periodos largos y cortos de análisis, sin embargo no se evidenció la evaluación de soluciones madre o Stock del mismo analito, ni se menciona el uso del estándar interno dentro de las evaluaciones referidas. Justificar la realización de evaluaciones de soluciones de trabajo sin estándar interno y allegar los datos de la evaluación de estabilidad de soluciones stock donde se incluya el estándar interno en la muestra (20% de los cromatogramas, tablas y criterio de aceptación de la evaluación del parámetro).**
- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de Límite de detección, allegar 20% de los cromatogramas del ensayo, los datos de las evaluaciones y el criterio de aceptación de cada uno de ellos.**

3.1.7.14 KOPODEX® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015565
Radicado: 20191192126
Fecha: 10/1/2019
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada Tableta recubierta contiene Levetiracetam 500 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Exactitud en la validación, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de esta evaluación y el criterio de aceptación del parámetro.**
- **Allegar la justificación técnica por la cual no se realizó la evaluación de los parámetros Límite de Detección y Límite de Cuantificación en la validación de la metodología.**

3.1.7.15 KOPODEX 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015567
Radicado: 20191192136
Fecha: 10/1/2019
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Levetiracetam 1000 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Aclara el tamaño del lote test evaluado lote 9A3175 y adjuntar formula cuali-cuantitativa con la función de cada uno de los componentes.
- Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Exactitud en la validación, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de esta evaluación y el criterio de aceptación del parámetro.
- Allegar la justificación técnica por la cual no se realizó la evaluación de los parámetros Límite de Detección y Límite de Cuantificación en la validación de la metodología.

3.1.7.16 LLENALIDOMIDA 25 mg

Expediente: 20170561
Radicado: 20191194107
Fecha: 10/3/2019
Interesado: PROCAPS S.A.
Fabricante: LOTUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene Lenalidomida 25 mg.
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar el tamaño del lote sobre el cual se realizaron los estudios (Lenalidomida 10 mg y Lenalidomida 25 mg). (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Así mismo aclarar si el lote sobre el cual se realizaron los estudios, es representativo del lote industrial o si se trata de un lote piloto.
2. Aclarar por qué en la formula cuali-cuantitativa para Lenalidomida 25 mg Cápsula (folio 2213, tabla 3.) se indica que la cantidad de principio activo es de 10 mg. Así mismo, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en las formulaciones o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco. Tenga en cuenta que la resolución 1124 de 2016 numeral 7.8 Informe de resultados, indica que el solicitante debe presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.
3. Allegar soporte que demuestre que el centro donde se desarrolló la etapa clínica y analítica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016, previo a la realización del estudio.
4. Allegar póliza del estudio realizado para Lenalidomida 10 mg Cápsula y Lenalidomida 25 mg Cápsula.
5. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) para las validaciones bioanalíticas con códigos de reporte: MVR-071-01 y MVR-071-02.



6. Allegar protocolos de las validaciones bioanalítica para la cuantificación de Lenalidomida en plasma humano.
7. Allegar resultados del parámetro de estabilidad a largo plazo en el refrigerador (a -20°C) para la validación de Lenalidomida (Códigos: MVR-071-01 Addendum 1 y MVR-071-02 Addendum 1), dado que en los folios 3339 y 4710 indican que se realizó dicho parámetro bajo estas condiciones; sin embargo el interesado no allegó los respectivos resultados.
8. Allegar carta de aprobación de las enmiendas a los protocolos de los estudios in vivo de Lenalidomida 10 mg y Lenalidomida 25 mg por parte del comité de ética.
9. Allegar la aprobación del plan de gestión del riesgo por parte del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.
10. El estudio in vitro allegado corresponde a perfiles de disolución comparativos entre el producto test y producto de referencia y no necesariamente corresponde a una correlación in vivo e in vitro.

**3.1.7.17 KAPTIN ® 600 mg TABLETAS
KAPTIN ® 800 mg TABLETAS**

Expediente: 19942433 / 19942434
Radicado: 20181250448 / 20191139857 / 20181268278
Fecha: 7/23/2019
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante: LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene Gabapentina 600 mg
Cada tableta contiene Gabapentina 800 mg
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005903 emitido mediante Acta No. 7 de 2019 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia por cambio de excipientes para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar los perfiles de disolución para Kaptin 800mg y 600mg (Gabapentina). Lo anterior por cuanto no se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.2.1 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. El interesado no justificó ni soportó las razones por las cuales los perfiles allegados no demuestran muy rápida disolución (>85% en 15 minutos).

3.1.7.18 ACETATO DE ABIRATERONA 250 MG TABLETA

Expediente: 20146583
Radicado: 20181119679 / 20191090483
Fecha: 5/15/2019
Interesado: GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.
Fabricante: GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición: Cada tableta contiene Acetato de abiraterona 250 mg
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002432 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral



3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Abiraterona Acetato 250 mg tabletas fabricado por Glenmark Pharmaceuticals Limited, India, frente al producto de la referencia Zytiga de Patheon Inc., Canadá.

**3.1.7.19 GABAPENTIN 400 mg
GABAPENTIN 300 mg**

Expediente: 19948604 / 19942333
Radicado: 20181252518 / 20191166645
Fecha: 12/10/2018
Interesado: LABORATORIOS MK S.A.S.
Fabricante: TECNOQUIMICAS S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Gabapentina 400 mg
Cada cápsula dura contiene Gabapentina 300 mg
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008773 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la concentración de 400 mg y bioexención para la concentración de 300 mg del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para Gabapentina 400 mg y por ende no recomienda aceptar la bioexención por proporcionalidad de dosis para Gabapentina 300 mg, por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el Acta 16 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.5.

Lo anterior, dado que se evidencia en el system suitability diferentes métodos de integración; se realizó un cambio en la columna; y se modificaron los tiempos de retención de los analitos. Lo anterior no es válido por cuanto en la validación no se contempló usar diferentes columnas analíticas para demostrar la robustez del sistema cromatográfico.

3.1.7.20 REMBRE 100 mg

Expediente: 20115460
Radicado: 20181234519
Fecha: 11/15/2018
Interesado: Biotoscana Farma S.A.
Fabricante: Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Dasatinib 100 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20181234519 emitido mediante Acta No. 5 de 2019 numeral



3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.7.7, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia.

Lo anterior, por cuanto no aclara cuáles sujetos fueron tenidos en cuenta para el análisis estadístico y farmacocinético y no se asegura que al final el número de sujetos sea suficiente para establecer bioequivalencia, más aún cuando para la determinación del tamaño de la muestra refieren artículos publicados que una vez revisados, el primero no indica un CV intra-individual que es requerido para la determinación de dicho tamaño muestra y el segundo artículo indica un CV intra-individual de 67.33% - 84.44 % y la conclusión de dicho estudio es que el producto test no es bioequivalente frente al de referencia. No es claro de donde se obtuvo el valor de 28% del CV intra-individual para la determinación del tamaño muestral para el presente estudio.

En bibliografía científica se evidencia un CV intra-individual cercano a 40% que indicaría una alta variabilidad de la molécula, lo cual no se tuvo en cuenta en el diseño del estudio ni en la determinación del tamaño de la muestra.

De igual forma, no es claro por qué para cuatro voluntarios, sus concentraciones plasmáticas están por debajo del límite de cuantificación en todos los tiempos de muestreo. En el análisis enviado por el interesado sobre esta “particularidad en el comportamiento” (folio 24 de la respuesta auto), aseguran que no corresponde a un error humano, sino plantean la hipótesis de que pueda estar relacionado con factores fisiológicos de los voluntarios (folio 213 del radicado inicial).

3.1.7.21 ALGIPROFEN

Expediente : 20158718
Radicado : 20191029803
No. intención : 2018001641
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorio S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Aclarar por qué utiliza el producto Bi profenid como producto de referencia para el estudio de bioequivalencia.
- Allegar la solicitud de inclusión en normas farmacológica, por cuanto no se evidencia en el listado de normas farmacológicas con fechas de actualización septiembre de 2019 con el principio activo, concentración y forma farmacéutica doble capa 75mg liberación inmediata + 75mg liberación prolongada.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar la información allegada por cuanto en la información del formato numeral 3.1.5.1 colocan los productos Bi-profenib y Algiprofen con el mismo fabricante.**
- **Aclarar el principio activo será de dos fabricantes (BEC Chemicals india y S.I.M.S Società de Italia) como se evidencia en el anexo I- RDC 60/2014 (folio 3618), de tener más de un fabricante del API debe allegar la bioequivalencia del producto entre los productos.**
- **Tenga en cuenta que los perfiles de disolución deben ser realizados bajo los criterios de la resolución 1124 de 2016, por cuanto la información allegada co da cumplimiento.**
- **Allegar el estudio en ayunas y posprandial dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 para producto farmacéutico de liberación prolongada con los soportes cromatograficos (20% del total obtenido).**
- **Allegar la validación analítica de la técnica empleada en el bioanálisis (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016). Tenga en cuenta que esta deber se realizada antes de realizar el estudio.**
- **Allegar la estabilidad del analito(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento.**

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Expediente: 20172777
Radicado: 20191226746
Fecha : 11/18/2019
Interesado: PROCAPS S.A.
Fabricante: PROCAPS S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 1000 mg de Metformina.
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Justificar por qué no se contempló en el protocolo realizar un estudio adicional en condiciones de ayuna, teniendo en cuenta el monitoreo de los voluntarios con la administración de soluciones de glucosa.**
2. **Allegar formato de presentación de la información con firmas de patrocinador e investigador principal. El documento allegado solo contiene la firma del investigador principal.**
3. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el que se desarrollará la etapa analítica del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
4. **Allegar composición cuali-cuantitativa (*especificando la función en la fórmula*) con la cual se desarrollará el estudio.**
5. **Allegar certificado de BPM del fabricante del producto de estudio.**

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Incluir en el consentimiento informado una remuneración para los participantes, teniendo en cuenta que se trata de un estudio en sujetos sanos que no presenta beneficios clínicos para los mismos. Lo anterior teniendo en cuenta que el comité de ética aprobó una remuneración a los voluntarios del estudio.
7. Especificar el tamaño del lote del producto en estudio (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiéndose que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
8. Allegar soporte bibliográfico de estudios de bioequivalencia de Metformina Tabletas, empleado para el cálculo del tamaño muestral respecto al número de sujetos a participar en el estudio. Tenga en cuenta que en algunas situaciones puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra cumpliendo con los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
9. Allegar composición de las comidas requeridas para la administración del medicamento. Tenga en cuenta que el numeral 7.4.3 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016 establece que todas las comidas deben ser estandarizadas y la composición debe estar declarada en el protocolo del estudio e informe.
10. Incluir dentro de los criterios de inclusión a no fumadores. Así mismo aclarar cuáles son las determinaciones de Laboratorio clínico que se practicarán a los voluntarios.
11. Incluir dentro de los criterios de exclusión, voluntarios con trastornos compulsivos, depresivos o hepáticos, antecedentes cirugía gástrica, mujeres embarazadas o lactantes, participación en otros estudios clínicos previos.
12. Aclarar cómo se garantizará la estabilidad de las muestras durante el envío de las mismas al centro donde se desarrollará la etapa bioanalítica. Así mismo allegar certificado de calibración del termómetro que se empleará para controlar la temperatura de las muestras durante el trayecto. Tenga en cuenta que el termómetro debe estar calibrado por un proveedor acreditado para tal fin.
13. Aclarar por qué se planteó que en el evento en que un voluntario sano se retire por cualquier motivo antes de la administración de la dosis pueden ser reemplazados. Tenga en cuenta, que la Resolución 1124 de 2016, establece que debido a que la sustitución de los sujetos durante el estudio podría complicar el modelo estadístico y el análisis, en general, no se deben reemplazar los abandonos y deben ser reportadas las razones de la retirada (por ejemplo, reacciones adversas o razones personales). Si un sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma l suero del sujeto deben ser proporcionados.
14. Aclarar qué valor de Cmax se tomó como referencia para definir el límite inferior de cuantificación en la validación de la metodología analítica. Tenga en cuenta que para estudios de bioequivalencia, el límite inferior de cuantificación no debe ser mayor del 5% del C_{máx}.
15. Allegar resultados de la evaluación del parámetro de estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestreador.



16. Allegar el 20% de las respuestas instrumentales de la validación de la metodología Bioanalítica.

3.1.9 Modificación de dosificación

3.1.9.1. DUROGESIC® 100 µg/h DUROGESIC® 75 µg/h DUROGESIC® 12 µg/h DUROGESIC® 25 µg/h DUROGESIC® 50 µg/h

Expediente : 58931 / 58930 / 20035351 / 53512 / 58929
Radicado : 20191208751 / 20191208749 / 20191208722 / 20191208727 / 20191208746
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 16.8 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 100 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 12.6 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 75 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 2.1 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 12 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 4.2 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 25 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 8.4 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 50 µg en 1 hora.

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico

Indicaciones:

Analgésico narcótico.

Adultos: fentanil parches está indicado en dolor crónico intenso que sólo puede ser controlado adecuadamente con analgésicos opioides.

Niños: fentanil parches está indicado en el control a largo plazo del dolor crónico intenso en adolescentes y niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

- grave deterioro del sistema nervioso central.
- dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.
- depresión respiratoria grave.
- en pacientes con asma bronquial aguda o severa.
- en pacientes que hayan tenido o se sospeche ileo paralítico.

Nuevas advertencias y precauciones

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad. Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

Durogesic® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso. No cortar los parches de durogesic®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de durogesic® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de durogesic® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos.

Se recomienda usar durogesic® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. (ver sección posología y administración: selección de la dosis inicial, posología-adultos y posología-población pediátrica).

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con durogesic®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de durogesic®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de durogesic® (ver sección sobredosis, relacionado a la depresión respiratoria).

Los fármacos activos del sistema nervioso central (snc) pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección interacciones).

Enfermedad pulmonar crónica

Durogesic® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave).

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de durogesic® puede producir sobredosis y/o muerte. Los



pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

Durogesic® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co2 como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. Durogesic® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis de durogesic® reducida si es necesario (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha evaluado en esta población de pacientes (ver sección propiedades farmacocinéticas).

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de durogesic® debe ser ajustada si es necesario.

Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de durogesic® aumentó los valores medios de auc de fentanilo en un 120% y los valores medios de cmax en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de durogesic® a fuentes externas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

Síndrome de la serotonina



Se advierte tener precaución cuando se co-administra durogesic® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (irsn) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la monoamino oxidasa [imao]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con durogesic® debe ser discontinuado.

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones con inhibidores del cyp3a4:

El uso concomitante de durogesic® con los inhibidores del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del cyp3a4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca.

Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo durogesic® e inhibidores del cyp3a4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado (ver sección interacciones).

Depresores del sistema nervioso central (snc), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de durogesic® con depresores del snc, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de snc, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de durogesic® con un depresor de snc, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación (ver sección interacciones).

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche (ver sección sobredosis).

Uso en pacientes ancianos



Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con durogesic® debe ser suspendido.

Uso en niños

Durogesic® no se estudió en niños menores de 2 años de edad. Durogesic® solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o más con tolerancia a los opioides (ver sección posología y administración).

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de durogesic® (ver sección instrucciones de uso, manipulación y eliminación) y monitorear de cerca la adherencia del parche.

Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de durogesic® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado alguna toxicidad reproductiva (ver sección, información no clínica). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos, aunque el fentanilo como anestésico iv se ha encontrado que atraviesa la placenta durante el embarazo en humanos.

En recién nacidos, se ha reportado síndrome de abstinencia neonatal con el uso crónico materno de durogesic® durante el embarazo. Durogesic® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de durogesic® durante el parto debido a que no debe usarse en el manejo del dolor agudo o post-operatorio (ver sección contraindicaciones).

Además, dado que fentanilo atraviesa la placenta, el uso de durogesic® durante el parto podría producir depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia

El fentanilo se excreta por la leche humana y puede causar sedación/depresión respiratoria en el infante amamantado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de durogesic® en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas

Durogesic® puede afectar la capacidad física y/o mental requerida para la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir un carro u operar máquinas

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



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11 de Julio 2019
- Información para Prescribir Versión 11 de Julio 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

La dosis de DUROGESIC® debe ser individualizada basada en el estado del paciente y debe ser evaluada a intervalos regulares después de la aplicación. Se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo a la circulación sistémica, el cual representa alrededor de 0.3, 0.6, 1.2, 1.8 y 2.4 mg por día (ver sección *Forma Farmacéutica y Concentraciones*), respectivamente.

Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de DUROGESIC® debe estar basada en el uso actual de opioides del paciente. Se recomienda que DUROGESIC® se use en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerarse son la condición general actual y el estado médico del paciente, incluyendo el tamaño del cuerpo, la edad y el grado de debilitamiento, así como el grado de tolerancia a los opioides.

Posología – Adultos

Pacientes con tolerancia a los opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a los opioides desde los opioides orales o parenterales a DUROGESIC® consulte la Conversión de potencia equianalgésica a continuación. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 o de 25 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos complementarios.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides

La experiencia clínica con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides es limitada. En la circunstancia en la cual se considere apropiada la terapia con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxycodona, tramadol y codeína) para obtener una dosis equianalgésica relativa a DUROGESIC® con una velocidad de liberación de 12 mcg/h. Los pacientes luego pueden pasar a DUROGESIC® 12 mcg/h. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y los requerimientos analgésicos complementarios.

Conversión de potencia equianalgésica

1. Calcular la necesidad analgésica en las 24 horas previas.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral equianalgésica usando la Tabla 1. Todas las dosis intramusculares (IM) y orales de este cuadro se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM en efecto analgésico.
3. Para derivar la dosis de DUROGESIC® correspondiente a la dosis de 24 horas de

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



morfina equianalgésica calculada, usar la conversión de la dosis de la Tabla 2 o la conversión de la dosis de la tabla 3 según se indica a continuación.

a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen una necesidad de rotación o conversión desde otro régimen con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).

b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen estable y bien tolerado con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente).

Tabla 1: Conversión de potencia equianalgésica

Nombre del fármaco	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	ORAL
Morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)**
Hidromorfona	1.5	7.5
Metadona	10	20
Oxicodona	15	30
Levorfanol	2	4
Oximorfona	1	10 (rectal)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeína	130	200
buprenorfina	0.4	0.8 (sub-lingual)
tramadol	100	120

* Basada en estudios de dosis única en los que se comparó una dosis IM de cada fármaco mencionado con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son aquellas recomendadas cuando se cambia desde una vía parenteral a una oral.

** La potencia oral/IM para la morfina está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado de Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 y McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis recomendada de inicio de DUROGESIC® basado en la dosis oral diaria de morfina¹

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
< 90	12
90-134 (para adultos)	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

¹ En estudios clínicos esos rangos de dosis oral diaria de morfina fueron usados como una base para la conversión a DUROGESIC®

Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral diaria de morfina (para pacientes con terapia estable y bien tolerada a los opioides)

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

No se puede realizar la evaluación inicial del máximo efecto analgésico de DUROGESIC® antes de que el parche sea utilizado durante 24 horas. Este retraso se debe al incremento gradual de la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas siguientes a la aplicación inicial del parche.

Por lo tanto, la terapia analgésica previa se debe eliminar gradualmente después de la aplicación inicial de la dosis hasta que obtener la eficacia analgésica con DUROGESIC®.

Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento

General

- Reemplazar el parche cada 72 horas.
- Si es necesario reemplazar el parche (por ejemplo, el parche se cae) antes de las 72 horas, aplicar un parche de la misma concentración en un sitio diferente de la piel. Esto puede conllevar al incremento de las concentraciones séricas, por lo tanto, monitorear de cerca al paciente.
- Se puede utilizar más de un parche de DUROGESIC® para dosis mayores a 100 mcg/hora.
- En cualquier momento durante el tratamiento, un paciente puede requerir dosis complementarias periódicas de un analgésico de acción corta contra el dolor "irruptivo". Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando las dosis de DUROGESIC® exceda los 300 mcg/h.

Primera aplicación del parche

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la analgesia no es suficiente durante la primera aplicación:

- Reemplazar el parche de DUROGESIC® con un parche de la misma dosis después de 48 horas
- o
- Incrementar la dosis cuando se aplique un nuevo parche después de 72 horas

Ajuste de la dosis

- Ajustar la dosis individualmente basado en el uso diario promedio de analgésicos complementarios hasta lograr un balance entre la eficacia y tolerabilidad del analgésico.
- Está disponible la concentración de 12 mcg/h para ajustar dosis. El ajuste de la dosis normalmente es en incrementos de 12 mcg/h o 25 mcg/h, aunque se deben tener en cuenta los requisitos del analgésico complementario (morfina oral 45/90 mg/día ≈ 12/25 mcg/h de DUROGESIC®) y el estado de dolor del paciente.
- Después de un incremento de dosis, pueden pasar hasta 6 días para que el paciente alcance un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un incremento de dosis, los pacientes deben usar el parche de mayor dosis en dos aplicaciones cada 72 horas antes de incrementar más la dosis.

Terapia de mantenimiento

- Los principios descritos anteriormente en la sección General son aplicables durante la terapia de mantenimiento.

Posología - Población pediátrica

DUROGESIC® sólo debe ser administrado a pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con tolerancia a los opioides que ya estén recibiendo al menos equivalente a 30 mg de morfina oral por día. Para pasar a los pacientes pediátricos desde opioides orales o parenterales a DUROGESIC®, consultar la Conversión de potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral de morfina diaria (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de DUROGESIC® recomendada basada en la dosis oral de morfina diaria

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h) ¹
30-44	12
45-134	25

¹ La conversión a dosis de DUROGESIC® mayores a 25 mcg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

Discontinuación de DUROGESIC®

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC®, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, iniciando a una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar DUROGESIC®, toma 20 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia con opioides debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia. Hubo reportes de que la discontinuación rápida de los analgésicos opioides, en quienes dependen físicamente de los opioides, causaron síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolable.

Los síntomas de abstinencia a los opioides (ver sección *Reacciones Adversas*) son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis. La tabla 1, tabla 2 y tabla



3 no deben de ser usadas para convertir desde DUROGESIC® a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

Dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o mas, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

DUROGESIC® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

No cortar los parches de DUROGESIC®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de DUROGESIC® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de DUROGESIC® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos. Se recomienda usar DUROGESIC® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. (Ver sección Posología y Administración: Selección de la dosis inicial, Posología-Adultos y Posología-Población Pediátrica).

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de DUROGESIC®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de DUROGESIC®. Los fármacos activos del sistema nervioso central (SNC) pueden aumentar la depresión respiratoria.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como síndromes de apnea del sueño (incluyendo apnea central del sueño [CSA, por sus siglas en inglés]) e hipoxia (incluyendo hipoxia relacionada con el sueño) (ver sección Reacciones adversas). El uso de opioides incrementa el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. Evaluar a los pacientes de forma continuada para identificar la aparición de una nueva apnea del sueño o un empeoramiento de una apnea del sueño existente. En estos pacientes, considerar la reducción o suspender el tratamiento con opioides, si corresponde, utilizando las mejores prácticas para la reducción de los opioides.

Enfermedad pulmonar crónica

DUROGESIC® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave). No discontinuar abruptamente DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de los opioides. Hubo reportes que la reducción rápida de DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de opioides puede causar síntomas de abstinencia grave y dolor incontrolable.

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de DUROGESIC® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

DUROGESIC® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y se debe reducir la dosis si es necesario

Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha



evaluado en esta población de pacientes

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de DUROGESIC® debe ser ajustada si es necesario.

Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de DUROGESIC® aumentó los valores medios de AUC de fentanilo en un 120% y los valores medios de $C_{máx}$ en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de DUROGESIC® a fuentes externas directas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

Síndrome de la serotonina

Se advierte tener precaución cuando se co-administra DUROGESIC® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (IRSN) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo Inhibidores de la Monoamino Oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser discontinuado.

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones con inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de DUROGESIC® con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del CYP3A4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca. Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo DUROGESIC® e inhibidores del CYP3A4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado



Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de DUROGESIC® con depresores del SNC, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de SNC, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de DUROGESIC® con un depresor de SNC, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche

Uso en pacientes ancianos

Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario

Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser suspendido.

Uso en niños

DUROGESIC® no se estudió en niños menores de 2 años de edad. DUROGESIC® solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o mayores con tolerancia a los opioides.

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de DUROGESIC® y monitorear de cerca la adherencia del parche.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de fentanilo basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con fentanilo no puede establecerse de forma fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de DUROGESIC® fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (FEN-EMA-1) de DUROGESIC®. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC® y proporcionaron datos de seguridad. Este estudio examinó pacientes mayores de 40 años de edad con dolor severo inducido por osteoartritis de cadera o rodilla y que requerían y esperaban por el reemplazo de la articulación. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con DUROGESIC® ajustando hasta el control adecuado del dolor iniciando desde 25 mcg/h hasta una dosis máxima de 100 mcg/h en incrementos de 25 mcg/h. Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Anorexia	4.6	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10.2	6.5
Depresión	1.4	0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	19.0	2.5
Mareo	10.2	4.0
Trastornos del oído y el laberinto		
Vértigo	2.3	0.5
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	3.7	1.0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	40.7	16.5
Vómitos	25.9	2.5
Estreñimiento	8.8	1.0
Dolor abdominal superior	2.8	1.5
Boca seca	2.3	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6.5	1.0
Prurito	3.2	2.0
Erupción	1.9	1.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	4.2	1.5
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	6.5	3.0
Sensación de frío	6.5	2.0
Malestar	3.7	0.5
Astenia	2.3	0
Edema periférico	1.4	1.0

Las reacciones adversas no reportadas en la Tabla 5 que fueron reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® (N=1854) en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usado para el tratamiento del dolor crónico maligno o no maligno (que incluye el estudio FEN-EMA-1) se muestran en la Tabla 6. Todos los sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC® y proporcionaron datos de seguridad.

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=1854)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	1.0
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	2.5
Estado de confusión	1.7
Alucinaciones	1.2
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	11.8
Temblor	2.6
Parestesia	1.8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.6
Dolor abdominal	2.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritema	1.2
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	1.4

Las reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® (N=1854) en el conjunto de datos del estudio clínico descrito anteriormente se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa
Trastornos psiquiátricos
Desorientación
Estado de ánimo eufórico
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Trastornos oculares
Miosis
Trastornos cardíacos
Cianosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales
Subíleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Dermatitis
Dermatitis alérgica
Dermatitis de contacto

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eczema
Trastorno de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Contracciones musculares
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas
Disfunción eréctil
Disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Dermatitis en el sitio de aplicación
Eczema en el sitio de aplicación
Hipersensibilidad en el sitio de aplicación
Reacción en el sitio de aplicación
Síndrome de abstinencia del fármaco
Enfermedad similar a la influenza

Todas las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® (2-18 años; N=289) de 3 estudios clínicos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® en 3 estudios clínicos de DUROGESIC

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=289)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	3.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Anorexia	3.8
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	5.5
Ansiedad	3.8
Depresión	2.1
Alucinaciones	1.7
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	16.3
Somnolencia	5.2
Mareo	2.1
Temblor	2.1
Hipoestesia	1.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Depresión respiratoria	1.0
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	33.9
Náuseas	23.5
Estreñimiento	13.5
Diarrea	12.8
Dolor abdominal	8.7
Dolor abdominal superior	3.8
Boca seca	2.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	12.8
Erupción	5.9
Hiperhidrosis	3.5

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eritema	3.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Espasmos musculares	1.7
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	3.1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Edema periférico	4.5
Fatiga	2.1
Reacción en el sitio de aplicación	1.4
Astenia	1.4

Datos de Post-comercialización

Las reacciones adversas de reportes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial, incluyendo todas las indicaciones con DUROGESIC® que cumplieron con el criterio límite se incluyen en la Tabla 9. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común	≥1/10
Común	≥1/100 y <1/10
Poco común	≥1/1000 y <1/100
Raro	≥1/10000 y <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan las tasas de reporte para las reacciones adversas de reportes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 9: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DUROGESIC® por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión gran mal), amnesia, depresión del nivel de conciencia, pérdida de conciencia, síndrome de apnea del sueño.
Trastornos oculares	
Muy raro	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	
Muy raro	Hipotensión, hipertensión

Acta No. 05 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Dificultad respiratoria, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea (ver sección Sobredosis para información adicional sobre eventos relacionados con la depresión respiratoria), hipoxia.
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Ileo, dispepsia
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Muy raro	Deficiencia de andrógenos
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Muy raro	Sensación de cambio de la temperatura corporal, pirexia, erosión en el lugar de la aplicación, úlcera en el lugar de la aplicación.

Como ocurre con otros analgésicos opioides, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de DUROGESIC®.

Síntomas de abstinencia a opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) son posibles en algunos pacientes después de la conversión de su analgésico opioide previo a DUROGESIC® o si se suspende repentinamente la terapia. Hubo reportes muy raros de recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC® en forma crónica durante el embarazo

Nuevas interacciones

Interacciones

Basado en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, fentanilo exhibe un potencial para las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los diferentes tipos de interacciones, recomendaciones generales asociadas y listas de ejemplos se detallan a continuación. Estas listas de ejemplos no son exhaustivas y, por lo tanto, se recomienda consultar la información para prescribir de cada fármaco que se coadministra con fentanilo para información relacionada con las vías de interacción, posibles riesgos y acciones específicas a ser consideradas con respecto a la coadministración.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	
Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante con DUROGESIC® puede incrementar de forma desproporcionada los efectos depresores del SNC. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de depresores

Acta No. 05 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	del SNC, incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales y DUROGESIC® (ver sección Advertencias y precauciones). El uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con DUROGESIC® requiere monitoreo cercano y observación.
Ejemplos	Otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiazepinas y otros sedantes/ hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares esqueléticos, antihistamínicos sedantes, y alcohol y algunas drogas ilegales.
Inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO)	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Se han reportado interacciones severas e impredecibles con IMAO, que involucran la potenciación de los efectos del opioide o la potenciación de los efectos serotoninérgicos.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de IMAOs y DUROGESIC® (ver sección Advertencias y precauciones). No se recomienda el uso de DUROGESIC® en pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días después de la discontinuación del tratamiento con IMAOs.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina y linezolida (ver sección Fármacos serotoninérgicos)
Fármacos serotoninérgicos	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico puede incrementar el riesgo del síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal.
Intervención	Utilizar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al ajustar la dosis (ver sección Advertencias y precauciones).
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRNS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT ₃ , y fármacos que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y algunos relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	
Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	
Mecanismo	Inhibición del metabolismo de fentanilo, ya que fentanilo es metabolizado principalmente por el CYP3A4.
Impacto clínico	El uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor del CYP3A4 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con



	<p>inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han reportado casos de depresión respiratoria grave después de la coadministración de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluyendo un caso fatal después de la coadministración con un inhibidor moderado del CYP3A4.</p> <p>Se desconoce el grado de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración a largo plazo de fentanilo transdérmico, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo. Después de la coadministración de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con la administración intravenosa a corto plazo de fentanilo, las disminuciones de la depuración de fentanilo generalmente fueron $\leq 25\%$, sin embargo, con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), la depuración de fentanilo disminuyó en promedio 67%.</p>
Intervención	<p>No se recomienda el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y DUROGESIC[®], a menos de que los beneficios superen el alto riesgo de los efectos adversos.</p> <p>Por lo general, un paciente debe esperar por lo menos 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®], ya que la duración de la inhibición varía. La información del producto del inhibidor del CYP3A4 debe consultarse para la vida media de la sustancia activa y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®].</p> <p>Un paciente tratado con DUROGESIC[®] debe esperar por lo menos 1 semana después de retirar el último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de DUROGESIC[®] con un inhibidor del CYP3A4, se necesita monitorear de cerca los signos o síntomas de los efectos terapéuticos incrementados o prolongados y los efectos adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y la dosificación de DUROGESIC[®] debe reducirse o suspenderse como se considere necesario.</p>
Ejemplos	Amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamilo y voriconazol.
Inductores del CYP3A4	
Mecanismo	Inducción del metabolismo de fentanilo, ya que el fentanilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4.
Impacto clínico	<p>El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico.</p> <p>Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y esto puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión</p>

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	respiratoria grave.
Intervención	Puede requerirse un ajuste de la dosis de DUROGESIC®. Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, se debe realizar un monitoreo cuidadoso y un ajuste de la dosis si es necesario.
Ejemplos	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 11 de Julio 2019**
- **Información para Prescribir Versión 11 de Julio 2019**

Posología y administración

La dosis de DUROGESIC® debe ser individualizada basada en el estado del paciente y debe ser evaluada a intervalos regulares después de la aplicación. Se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo a la circulación sistémica, el cual representa alrededor de 0.3, 0.6, 1.2, 1.8 y 2.4 mg por día, respectivamente.

Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de DUROGESIC® debe estar basada en el uso actual de opioides del paciente. Se recomienda que DUROGESIC® se use en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerarse son la condición general actual y el estado médico del paciente, incluyendo el tamaño del cuerpo, la edad y el grado de debilitamiento, así como el grado de tolerancia a los opioides.

Posología – Adultos

Pacientes con tolerancia a los opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a los opioides desde los opioides orales o parenterales a DUROGESIC® consulte la Conversión de potencia equianalgésica a continuación. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 o de 25 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos complementarios.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides

La experiencia clínica con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides es limitada. En la circunstancia en la cual se considere apropiada la terapia con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) para obtener una dosis equianalgésica relativa a DUROGESIC® con una

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



velocidad de liberación de 12 mcg/h. Los pacientes luego pueden pasar a DUROGESIC® 12 mcg/h. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y los requerimientos analgésicos complementarios

Conversión de potencia equianalgésica

1. Calcular la necesidad analgésica en las 24 horas previas .
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral equianalgésica usando la Tabla 1. Todas las dosis intramusculares (IM) y orales de este cuadro se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM en efecto analgésico.
3. Para derivar la dosis de DUROGESIC® correspondiente a la dosis de 24 horas de morfina equianalgésica calculada, usar la conversión de la dosis de la Tabla 2 o la conversión de la dosis de la tabla 3 según se indica a continuación.

a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen una necesidad de rotación o conversión desde otro régimen con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).

b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen estable y bien tolerado con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente).

Tabla 1: Conversión de potencia equianalgésica

Nombre del fármaco	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	ORAL
Morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)**
hidromorfona	1.5	7.5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (rectal)
diamorfina	5	60
Petidina	75	-
codeína	130	200
buprenorfina	0.4	0.8 (sub-lingual)
tramadol	100	120

* Basada en estudios de dosis única en los que se comparó una dosis IM de cada fármaco mencionado con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son aquellas recomendadas cuando se cambia desde una vía parenteral a una oral.

** La potencia oral/IM para la morfina está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado de Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 y McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis recomendada de inicio de DUROGESIC® basado en la dosis oral diaria de morfina¹

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
< 90	12
90-134 (para adultos)	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

¹ En estudios clínicos esos rangos de dosis oral diaria de morfina fueron usados como una base para la conversión a DUROGESIC®

Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral diaria de morfina (para pacientes con terapia estable y bien tolerada a los opioides)

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

No se puede realizar la evaluación inicial del máximo efecto analgésico de DUROGESIC® antes de que el parche sea utilizado durante 24 horas. Este retraso se debe al incremento gradual de la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas siguientes a la aplicación inicial del parche.

Por lo tanto, la terapia analgésica previa se debe eliminar gradualmente después de la aplicación inicial de la dosis hasta que obtener la eficacia analgésica con DUROGESIC®.

Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento

General

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reemplazar el parche cada 72 horas.
- Si es necesario reemplazar el parche (por ejemplo, el parche se cae) antes de las 72 horas, aplicar un parche de la misma concentración en un sitio diferente de la piel. Esto puede conllevar al incremento de las concentraciones séricas, por lo tanto, monitorear de cerca al paciente.
- Se puede utilizar más de un parche de DUROGESIC® para dosis mayores a 100 mcg/hora.
- En cualquier momento durante el tratamiento, un paciente puede requerir dosis complementarias periódicas de un analgésico de acción corta contra el dolor “irruptivo”. Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando las dosis de DUROGESIC® exceda los 300 mcg/h.

Primera aplicación del parche

Si la analgesia no es suficiente durante la primera aplicación:

- Reemplazar el parche de DUROGESIC® con un parche de la misma dosis después de 48 horas
- o
- Incrementar la dosis cuando se aplique un nuevo parche después de 72 horas

Ajuste de la dosis

- Ajustar la dosis individualmente basado en el uso diario promedio de analgésicos complementarios hasta lograr un balance entre la eficacia y tolerabilidad del analgésico.
- Está disponible la concentración de 12 mcg/h para ajustar dosis. El ajuste de la dosis normalmente es en incrementos de 12 mcg/h o 25 mcg/h, aunque se deben tener en cuenta los requisitos del analgésico complementario (morfina oral 45/90 mg/día ≈ 12/25 mcg/h de DUROGESIC®) y el estado de dolor del paciente.
- Después de un incremento de dosis, pueden pasar hasta 6 días para que el paciente alcance un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un incremento de dosis, los pacientes deben usar el parche de mayor dosis en dos aplicaciones cada 72 horas antes de incrementar más la dosis.

Terapia de mantenimiento

- Los principios descritos anteriormente en la sección General son aplicables durante la terapia de mantenimiento.

Posología - Población pediátrica

DUROGESIC® sólo debe ser administrado a pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con tolerancia a los opioides que ya estén recibiendo al menos equivalente a 30 mg de morfina oral por día. Para pasar a los pacientes pediátricos desde opioides orales o parenterales a DUROGESIC®, consultar la Conversión de potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral de morfina diaria (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de DUROGESIC® recomendada basada en la dosis oral de morfina diaria

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h) ¹
-----------------------------------	--

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



30-44	12
45-134	25

¹ La conversión a dosis de DUROGESIC® mayores a 25 mcg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

Discontinuación de DUROGESIC®

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC®, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, iniciando a una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar DUROGESIC®, toma 20 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia con opioides debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia. Hubo reportes de que la discontinuación rápida de los analgésicos opioides, en quienes dependen físicamente de los opioides, causaron síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolable.

Los síntomas de abstinencia a los opioides son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis. La tabla 1, tabla 2 y tabla 3 no deben de ser usadas para convertir desde DUROGESIC® a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

Dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

DUROGESIC® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No cortar los parches de DUROGESIC®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de DUROGESIC® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de DUROGESIC® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos. Se recomienda usar DUROGESIC® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides.

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de DUROGESIC®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de DUROGESIC®. Los fármacos activos del sistema nervioso central (SNC) pueden aumentar la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como síndromes de apnea del sueño (incluyendo apnea central del sueño [CSA, por sus siglas en inglés]) e hipoxia (incluyendo hipoxia relacionada con el sueño). El uso de opioides incrementa el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. Evaluar a los pacientes de forma continuada para identificar la aparición de una nueva apnea del sueño o un empeoramiento de una apnea del sueño existente. En estos pacientes, considerar la reducción o suspender el tratamiento con opioides, si corresponde, utilizando las mejores prácticas para la reducción de los opioides.

Enfermedad pulmonar crónica

DUROGESIC® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave). No discontinuar abruptamente DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de los opioides. Hubo reportes que la reducción rápida de DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de opioides puede causar síntomas de abstinencia grave y dolor incontrolable.

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de DUROGESIC® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

DUROGESIC® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y se debe reducir la dosis si es necesario

Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha evaluado en esta población de pacientes

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

Temblor	2.1
Hipoestesia	1.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Depresión respiratoria	1.0
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	33.9
Náuseas	23.5
Estreñimiento	13.5
Diarrea	12.8
Dolor abdominal	8.7
Dolor abdominal superior	3.8
Boca seca	2.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	12.8
Erupción	5.9
Hiperhidrosis	3.5
Eritema	3.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Espasmos musculares	1.7
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	3.1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edema periférico	4.5
Fatiga	2.1
Reacción en el sitio de aplicación	1.4
Astenia	1.4

Datos de Post-comercialización

Las reacciones adversas de reportes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial, incluyendo todas las indicaciones con DUROGESIC® que cumplieron con el criterio límite se incluyen en la Tabla 9. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raro	$< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan las tasas de reporte para las reacciones adversas de reportes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 9: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DUROGESIC® por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión gran mal), amnesia, depresión del nivel de conciencia, pérdida de conciencia, síndrome de apnea del sueño.
Trastornos oculares	
Muy raro	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	
Muy raro	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Dificultad respiratoria, apnea, bradipnea,

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	hipoventilación, disnea, hipoxia.
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Ileo, dispepsia
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Muy raro	Deficiencia de andrógenos
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Muy raro	Sensación de cambio de la temperatura corporal, pirexia, erosión en el lugar de la aplicación, úlcera en el lugar de la aplicación.

Como ocurre con otros analgésicos opioides, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de DUROGESIC®.

Síntomas de abstinencia a opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) son posibles en algunos pacientes después de la conversión de su analgésico opioide previo a DUROGESIC® o si se suspende repentinamente la terapia. Hubo reportes muy raros de recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC® en forma crónica durante el embarazo

Nuevas interacciones

Interacciones

Basado en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, fentanilo exhibe un potencial para las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los diferentes tipos de interacciones, recomendaciones generales asociadas y listas de ejemplos se detallan a continuación. Estas listas de ejemplos no son exhaustivas y, por lo tanto, se recomienda consultar la información para prescribir de cada fármaco que se coadministra con fentanilo para información relacionada con las vías de interacción, posibles riesgos y acciones específicas a ser consideradas con respecto a la coadministración.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	
Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante con DUROGESIC® puede incrementar de forma desproporcionada los efectos depresores del SNC. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de depresores del SNC, incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales y DUROGESIC®. El uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con DUROGESIC® requiere monitoreo cercano y observación.
Ejemplos	Otros depresores del sistema nervioso central,

Acta No. 05 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	incluyendo benzodicepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares esqueléticos, antihistamínicos sedantes, y alcohol y algunas drogas ilegales.
Inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO)	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Se han reportado interacciones severas e impredecibles con IMAO, que involucran la potenciación de los efectos del opioide o la potenciación de los efectos serotoninérgicos.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de IMAOs y DUROGESIC®. No se recomienda el uso de DUROGESIC® en pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días después de la discontinuación del tratamiento con IMAOs.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina y linezolida
Fármacos serotoninérgicos	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico puede incrementar el riesgo del síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal.
Intervención	Utilizar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al ajustar la dosis
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRNS), antidepresivos tricíclicos (ATc), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT ₃ , y fármacos que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y algunos relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	
Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	
Mecanismo	Inhibición del metabolismo de fentanilo, ya que fentanilo es metabolizado principalmente por el CYP3A4.
Impacto clínico	El uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor del CYP3A4 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han reportado casos de depresión respiratoria grave después de la coadministración de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluyendo un caso fatal después de la coadministración con un inhibidor moderado del CYP3A4. Se desconoce el grado de las interacciones de los



	<p>inhibidores del CYP3A4 con la administración a largo plazo de fentanilo transdérmico, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo. Después de la coadministración de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con la administración intravenosa a corto plazo de fentanilo, las disminuciones de la depuración de fentanilo generalmente fueron $\leq 25\%$, sin embargo, con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), la depuración de fentanilo disminuyó en promedio 67 %.</p>
Intervención	<p>No se recomienda el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y DUROGESIC[®], a menos de que los beneficios superen el alto riesgo de los efectos adversos.</p> <p>Por lo general, un paciente debe esperar por lo menos 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®], ya que la duración de la inhibición varía. La información del producto del inhibidor del CYP3A4 debe consultarse para la vida media de la sustancia activa y la duración del efecto inhibitorio antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®].</p> <p>Un paciente tratado con DUROGESIC[®] debe esperar por lo menos 1 semana después de retirar el último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de DUROGESIC[®] con un inhibidor del CYP3A4, se necesita monitorear de cerca los signos o síntomas de los efectos terapéuticos incrementados o prolongados y los efectos adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y la dosificación de DUROGESIC[®] debe reducirse o suspenderse como se considere necesario.</p>
Ejemplos	<p>Amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamilo y voriconazol.</p>
Inductores del CYP3A4	
Mecanismo	<p>Inducción del metabolismo de fentanilo, ya que el fentanilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4.</p>
Impacto clínico	<p>El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico.</p> <p>Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y esto puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave.</p>
Intervención	<p>Puede requerirse un ajuste de la dosis de</p>

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	DUROGESIC®. Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, se debe realizar un monitoreo cuidadoso y un ajuste de la dosis si es necesario.
Ejemplos	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina

3.1.9.2 CONTRACTUBEX® GEL

Expediente : 19924352
Radicado : 20191222722
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 10 g de Extracto Cepae falta, heparina sódica 5000IU, Alantoína 1g

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:

Tratamiento de las escaras hipertróficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos extracto cepae, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al metil-4-hidroxibenzoato (parabenos) o a cualquiera de los otros ingredientes.

Precauciones y advertencias: contractubex contiene metil-4-hidroxibenzoato, que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede producir reacciones cutáneas locales, por ejemplo dermatitis de contacto.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 08/12/2016 Vo.2
- Información para Prescribir Versión 08/12/2016 Vo.2

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Aplicar sobre la piel o en el tejido cicatrizado varias veces al día y masajear suavemente hasta que el gel se haya absorbido por completo. En caso de cicatrices duras y antiguas dejar al gel que haga efecto durante la noche debajo de un vendaje. Dependiendo del tamaño y grosor de la cicatriz o contractura, el tratamiento será necesario durante varias semanas o meses. Particularmente en el tratamiento de cicatrices recientes, evitar los irritantes físicos, como el frío extremo, la luz UV o el masaje energético.

Pediátrica

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De acuerdo con los estudios realizados, en niños de 1 año de edad, el gel puede aplicarse una o dos veces al día sobre la cicatriz.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Contractubex en niños menores de 1 año de edad. No se tienen datos disponibles.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos Extracto líquido de cebolla, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al 1-4-hidroxibenzoato de metilo (parabenos) o cualquiera de los demás componentes.

Nuevas precauciones o advertencias

Contractubex contiene 1-4-hidroxibenzoato de metilo, que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede causar reacciones locales en la piel, por ejemplo, dermatitis de contacto.

Nuevas reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en las siguientes categorías:

Muy comunes ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$)

No conocida (Frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios más comúnmente reportados fueron las reacciones locales en el sitio de tratamiento.

Los siguientes efectos adversos fueron reportados de un estudio retrospectivo farmacoepidemiológico de cohorte en 592 pacientes tratados con Contractubex (2005) en la que fue investigada la eficacia y la tolerabilidad de Contractubex frente al tratamiento con corticoides locales:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, eritema, telangiectasias, cicatriz atrófica

Poco comunes: hiperpigmentación de la piel, atrofia de la piel

Frecuencia desconocida: dermatitis de contacto.

Frecuencia desconocida: erupción pustulosa

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad (reacción alérgica)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: parestesia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: urticaria, rash, prurito, eritema, irritación de la piel, pápulas, inflamación de la piel, sensación de ardor en la piel, sensación de opresión en la piel, dermatitis de contacto

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia desconocida: hinchazón, dolor en el sitio de aplicación, exfoliación en el sitio de aplicación.

En general, Contractubex es muy bien tolerado, incluso en el uso a largo plazo. La comezón, que con poca frecuencia se ha observado durante el tratamiento con Contractubex, es la manifestación del cambio cicatricial deseado, y por lo general no requiere la interrupción del tratamiento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No han sido realizados estudios de interacciones.

No hay evidencia de interacciones hasta la fecha.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Aplicar sobre la piel o en el tejido cicatrizado varias veces al día y masajear suavemente hasta que el gel se haya absorbido por completo. En caso de cicatrices duras y antiguas dejar al gel que haga efecto durante la noche debajo de un vendaje. Dependiendo del tamaño y grosor de la cicatriz o contractura, el tratamiento será necesario durante varias semanas o meses. Particularmente en el tratamiento de cicatrices recientes, evitar los irritantes físicos, como el frío extremo, la luz UV o el masaje enérgico.

Pediátrica

De acuerdo con los estudios realizados, en niños de 1 año de edad, el gel puede aplicarse una o dos veces al día sobre la cicatriz.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Contractubex en niños menores de 1 año de edad. No se tienen datos disponibles.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos Extracto líquido de cebolla, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al 1-4-hidroxibenzoato de metilo (parabenos) o cualquiera de los demás componentes.

Nuevas precauciones o advertencias

Contractubex contiene 1-4-hidroxibenzoato de metilo, que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede causar reacciones locales en la piel, por ejemplo, dermatitis de contacto.



Nuevas reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en las siguientes categorías:

Muy comunes ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$)

No conocida (Frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios más comúnmente reportados fueron las reacciones locales en el sitio de tratamiento.

Los siguientes efectos adversos fueron reportados de un estudio retrospectivo farmacoepidemiológico de cohorte en 592 pacientes tratados con Contractubex (2005) en la que fue investigada la eficacia y la tolerabilidad de Contractubex frente al tratamiento con corticoides locales:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, eritema, telangiectasias, cicatriz atrófica

Poco comunes: hiperpigmentación de la piel, atrofia de la piel

Frecuencia desconocida: dermatitis de contacto.

Frecuencia desconocida: erupción pustulosa

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad (reacción alérgica)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: parestesia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: urticaria, rash, prurito, eritema, irritación de la piel, pápulas, inflamación de la piel, sensación de ardor en la piel, sensación de opresión en la piel, dermatitis de contacto

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: hinchazón, dolor en el sitio de aplicación, exfoliación en el sitio de aplicación.

En general, Contractubex es muy bien tolerado, incluso en el uso a largo plazo. La comezón, que con poca frecuencia se ha observado durante el tratamiento con Contractubex, es la manifestación del cambio cicatricial deseado, y por lo general no requiere la interrupción del tratamiento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No han sido realizados estudios de interacciones.

No hay evidencia de interacciones hasta la fecha.

Adicionalmente, la Sala aclara al interesado que la indicación debe ser:

Tratamiento de las cicatrices hipertróficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto Versión 08/12/2016 Vo.2 y la Información para Prescribir Versión 08/12/2016 Vo.2 en cuanto a la indicación.

**3.1.9.3. CERTICAN® 0.25 MG TABLETAS
CERTICAN® 0.5 MG TABLETAS
CERTICAN 0.75 MG TABLETAS
CERTICAN® 1 MG TABLETAS**

Expediente : 19946774 / 19946772 / 19946766 / 19946771
Radicado : 20191224373 / 20191224371 / 20191224360 / 20191224361
Fecha : 14/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 0.25 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.50 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.75 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 1 mg de Everolimus BHT

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímus y con corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Actualización en advertencias y precauciones

Hiperlipidemia

La utilización de certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrolímus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018 versión armonizada

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Posología y administración

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de supervisar las concentraciones sanguíneas de everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos. En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.
- No obstante, se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

- Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de ≥ 65 –70 años y los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.



Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre.

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus.

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedificación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días.

Para Comprimidos/Tabletas de Certican exclusivamente: Los Comprimidos/Tabletas de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C_0) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C_0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C ₀ deseada de ciclosporin a (ng/ml)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos de Certican	100- 200	75-150	50-100	25-50

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C₀) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C₂ inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican. Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina < 60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C₀) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C ₀ deseada de ciclosporin a (ng/ml)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Mes es 5 -6	Meses 7-12
Grupo de Certican	200- 350	150- 250	100-	75- 150	50-100

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.



En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C_0) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrólimus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus (C_0), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

Nuevas contraindicaciones

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everólimus, al sirólimus o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



septicemia e infecciones mortales. Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) debida al virus JC, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática.

Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores de la CYP3A4.

Linfomas y otras neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos y realizarán los reajustes alimentarios adecuados. En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rhabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos.

Angioedema



Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.

Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes.

En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocele, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un ICN puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa



En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT]).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina. En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹	Pauta con MFS ⁹	EVR	Pauta con MFS	EVR + TA C red. ⁹	TAC ⁹ de comp.
		N = 27	N = 27	N = 27	N = 26	N = 245	N = 24
		4	3	9	8	(100%)	1
		(100%)	(100%)	(100%)	(100%)		(100%)
Infecciones e infestaciones							



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)
púrpura trombocitopénica a trombótica y el síndrome urémico hemolítico)							
Trastornos endocrinos							
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes reciente de aparición	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor orofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama							
Disfunción	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)

Acta No. 05 de 2020 SEM

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



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹	Pauta con MFS ⁹	EVR	Pauta con MFS	EVR + TA C red. ⁹	TAC ⁹ de comp.
		N = 27 4 (100%)	N = 27 3 (100%)	N = 27 9 (100%)	N = 26 8 (100%)		N = 245 (100%)
eréctil							
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy frecuente	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Exploraciones complementarias							
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

¹ Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

² Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

³ En el trasplante cardíaco.

⁴ En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

⁵ La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

⁶ Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

⁷ En el trasplante renal.

⁸ Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ -glutamyl-transferasa (γ -GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

⁹ EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

Nuevas interacciones

Interacciones

El everólimus se metaboliza principalmente en el hígado y en menor grado en la pared intestinal por la CYP3A4. Es asimismo sustrato de la glucoproteína P (gpP), una bomba de expulsión de fármacos. Por consiguiente, la absorción y la eliminación ulterior del everólimus presente en la circulación general pueden verse influidas por fármacos que afecten a la CYP3A4 o la gpP.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Rifampicina (inductor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de rifampicina, seguido de una dosis única de Certican, prácticamente triplica la depuración del everólimus, disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 58% y el AUC en un 63%. No se recomienda su combinación con rifampicina.

Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del everólimus fueran 3,9 y 15,0 veces mayores, respectivamente.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4

No se recomienda el tratamiento simultáneo con inductores o inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, rifampicina, rifabutina).

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

La biodisponibilidad del everólimus aumenta considerablemente cuando se coadministra con ciclosporina. En un estudio con dosis únicas en sujetos sanos, la ciclosporina para microemulsión aumentó un 168% el AUC del everólimus (entre un 46% y un 365%) y un 82% la $C_{m\acute{a}x}$ (entre un 25% y un 158%) con respecto a la administración del everólimus solo. Si se modifica la dosis de ciclosporina puede ser necesario ajustar la dosis de everólimus.



Eritromicina (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de eritromicina, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de everólimus fueran 2,0 y 4,4 veces mayores, respectivamente.

Verapamilo (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de verapamilo, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de everólimus fueran 2,3 y 3,5 veces mayores, respectivamente.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

Certican ejerció una influencia clínica mínima en la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibían ciclosporina para microemulsión.

Octreotida

La coadministración de everólimus y octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{m\acute{i}n}$ de octreotida con un cociente de medias geométricas (everólimus/placebo) de 1,47.

Atorvastatina (sustrato de la CYP3A4) y pravastatina (sustrato de la gpP)

La administración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina a sujetos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everólimus, ni tampoco afectó la biorreactividad plasmática total de la HMG-CoA-reductasa de forma clínicamente importante. No obstante, estos resultados no se pueden extrapolar a otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

Se debe estar atento a la aparición de rabdomiólisis y otros eventos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

Midazolam (sustrato de la CYP3A4)

En un estudio de interacción farmacológica de diseño cruzado con dos períodos de secuencia fija, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam (en el período 1) y 10 mg de everólimus una vez al día durante 5 días y, junto con la última dosis de everólimus, una dosis única de 4 mg de midazolam (en el período 2). La $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam fue 1,25 veces mayor (IC del 90%: 1,14; 1,37) y el AUC $_{\infty}$, 1,30 veces mayor (1,22; 1,39). La vida media del midazolam permaneció inalterada. Este estudio reveló que el everólimus es un inhibidor débil de la CYP3A4.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Inductores moderados de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del everólimus y reducir sus concentraciones sanguíneas (p. ej., la hierba de san Juan –*Hypericum perforatum*–, anticonvulsivos [p. ej., la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína], y fármacos contra el VIH [p. ej., el efavirenz y la nevirapina]).



Inhibidores moderados de la CYP3A4

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 y la gpP pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everólimus (p. ej., antimicóticos, como el fluconazol; antagonistas del calcio, como el nicardipino y el diltiazem; inhibidores de la proteasa, como el nelfinavir, el indinavir y el amprenavir).

Inhibidores de la gpP

Los inhibidores de la gpP pueden reducir la salida de everólimus de las células intestinales y aumentar la concentración sanguínea de este fármaco.

Sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6

In vitro, el everólimus es un inhibidor competitivo de la CYP3A4 y la CYP2D6, capaz de aumentar las concentraciones de los fármacos eliminados por dichas enzimas. Por consiguiente, se debe tener cautela cuando se administre everólimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción in vivo se llevaron a cabo sin la administración concurrente de ciclosporina.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas, por lo cual estas pueden perder eficacia durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas).

Interacciones con alimentos o bebidas

Pomelo

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la gpP y deben evitarse

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018**

Nueva dosificación

Posología y administración

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de supervisar las concentraciones sanguíneas de everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos. En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.
- No obstante, se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

- Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de $\geq 65-70$ años y los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción



hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre.

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus.

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedicación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días.

Para Comprimidos/Tabletas de Certican exclusivamente: Los Comprimidos/Tabletas de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C_0) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C_0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina**

C₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes	Meses	Meses	Meses
	1	2-3	4-5	6-12
Grupos de Certican	100- 200	75-150	50-100	25-50

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C₀) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C₂ inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina < 60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C₀) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes	Mes	Meses	Mes es 5 -6	Meses
	1	2	3-4	5-6	7-12
Grupo de Certican	200- 350	150- 250	100-	75- 150	50-100

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C₀) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrólimus recomendada en el trasplante hepático



En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus (C_0), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

Nuevas contraindicaciones

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everólimus, al sirólimus o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales. Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(LMP) debida al virus JC, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática.

Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores de la CYP3A4.

Linfomas y otras neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos y realizarán los reajustes alimentarios adecuados. En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos.

Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.



Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes.

En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocele, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un ICN puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa



En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT]).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina. En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹	Pauta con MFS ⁹	EVR	Pauta con MFS	EVR + TA C red. ⁹	TAC ⁹ de comp.
		N = 27	N = 27	N = 27	N = 26	N = 245	N = 24
Infecciones e infestaciones	4	(100%)	3 (100%)	9 (100%)	8 (100%)	(100%)	1 (100%)



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)						
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)		
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)	
(incluye la púrpura trombocitopénica a trombótica y el síndrome urémico hemolítico)								
Trastornos endocrinos								
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)		Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición								
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)		Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes reciente de aparición		Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia		Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio		Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad		Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso								
Cefalea		Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos								
Derrame pericárdico		Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia		Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares								
Hipertensión		Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos		Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis		Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele		Frecuente ⁴	21	16	12	6 (2,2)	0	1 (0,4)

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 24 1 (100%)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	(7,7)	(5,9)	(4,3)	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor orofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹	Pauta con MFS ⁹	EVR	Pauta con MFS	EVR + TA C red. ⁹	TAC ⁹ de comp.
		1,5 mg N = 27 4 (100%)	N = 27 3 (100%)	1,5 mg N = 27 9 (100%)	N = 26 8 (100%)	N = 245 (100%)	N = 24 1 (100%)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama							
Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy frecuente	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Exploraciones complementarias							
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

¹ Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

² Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

³ En el trasplante cardíaco.

⁴ En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

⁵ La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

⁶ Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

⁷ En el trasplante renal.

⁸ Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ -glutamyl-transferasa (γ -GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

⁹ EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.



Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

Nuevas interacciones

Interacciones

El everólimus se metaboliza principalmente en el hígado y en menor grado en la pared intestinal por la CYP3A4. Es asimismo sustrato de la glucoproteína P (gpP), una bomba de expulsión de fármacos. Por consiguiente, la absorción y la eliminación ulterior del everólimus presente en la circulación general pueden verse influidas por fármacos que afecten a la CYP3A4 o la gpP.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Rifampicina (inductor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de rifampicina, seguido de una dosis única de Certican, prácticamente triplica la depuración del everólimus, disminuyendo la $C_{máx}$ en un 58% y el AUC en un 63%. No se recomienda su combinación con rifampicina.

Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC del everólimus fueran 3,9 y 15,0 veces mayores, respectivamente.



Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4

No se recomienda el tratamiento simultáneo con inductores o inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, rifampicina, rifabutina).

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

La biodisponibilidad del everólimus aumenta considerablemente cuando se coadministra con ciclosporina. En un estudio con dosis únicas en sujetos sanos, la ciclosporina para microemulsión aumentó un 168% el AUC del everólimus (entre un 46% y un 365%) y un 82% la $C_{máx}$ (entre un 25% y un 158%) con respecto a la administración del everólimus solo. Si se modifica la dosis de ciclosporina puede ser necesario ajustar la dosis de everólimus.

Eritromicina (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de eritromicina, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC de everólimus fueran 2,0 y 4,4 veces mayores, respectivamente.

Verapamilo (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de verapamilo, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC de everólimus fueran 2,3 y 3,5 veces mayores, respectivamente.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

Certican ejerció una influencia clínica mínima en la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibían ciclosporina para microemulsión.

Octreotida

La coadministración de everólimus y octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{mín}$ de octreotida con un cociente de medias geométricas (everólimus/placebo) de 1,47.

Atorvastatina (sustrato de la CYP3A4) y pravastatina (sustrato de la gpP)

La administración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina a sujetos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everólimus, ni tampoco afectó la biorreactividad plasmática total de la HMG-CoA-reductasa de forma clínicamente importante. No obstante, estos resultados no se pueden extrapolar a otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.



Se debe estar atento a la aparición de rabdomiólisis y otros eventos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

Midazolam (sustrato de la CYP3A4)

En un estudio de interacción farmacológica de diseño cruzado con dos períodos de secuencia fija, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam (en el período 1) y 10 mg de everólimus una vez al día durante 5 días y, junto con la última dosis de everólimus, una dosis única de 4 mg de midazolam (en el período 2). La $C_{máx}$ de midazolam fue 1,25 veces mayor (IC del 90%: 1,14; 1,37) y el AUC_{∞} , 1,30 veces mayor (1,22; 1,39). La vida media del midazolam permaneció inalterada. Este estudio reveló que el everólimus es un inhibidor débil de la CYP3A4.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Inductores moderados de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del everólimus y reducir sus concentraciones sanguíneas (p. ej., la hierba de san Juan –*Hypericum perforatum*–, anticonvulsivos [p. ej., la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína], y fármacos contra el VIH [p. ej., el efavirenz y la nevirapina]).

Inhibidores moderados de la CYP3A4

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 y la gpP pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everólimus (p. ej., antimicóticos, como el fluconazol; antagonistas del calcio, como el nicardipino y el diltiazem; inhibidores de la proteasa, como el nelfinavir, el indinavir y el amprenavir).

Inhibidores de la gpP

Los inhibidores de la gpP pueden reducir la salida de everólimus de las células intestinales y aumentar la concentración sanguínea de este fármaco.

Sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6

In vitro, el everólimus es un inhibidor competitivo de la CYP3A4 y la CYP2D6, capaz de aumentar las concentraciones de los fármacos eliminados por dichas enzimas. Por consiguiente, se debe tener cautela cuando se administre everólimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción in vivo se llevaron a cabo sin la administración concurrente de ciclosporina.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas, por lo cual estas pueden perder eficacia durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas).

Interacciones con alimentos o bebidas

Pomelo



El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la gpP y deben evitarse.

3.1.9.4 REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191234786
Fecha : 11/27/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene Palbociclib 75mg

- Cada cápsula dura contiene Palbociclib 100mg
- Cada cápsula dura contiene Palbociclib 125mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

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
- Aprobación de Inserto e IPP versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspenda REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤1 • Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

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



3.1.9.5 STILNOX 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 52015
Radicado : 20191237085
Fecha : 11/29/2019
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene Zolpidem 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación Monografía Stilnox 10 mg tabletas Colombia - CCDS V.16.1 clean
- Inserto V16.1 Stilnox 10mg clean

Nueva Dosificación

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipnótico.

TM está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Nuevas contraindicaciones

Zolpidem está contra en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.
- Quienes han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar * TM *

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

3.1.9.6 ZYMAXID®

Expediente : 20030887
Radicado : 20191238348
Fecha : 12/2/2019
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene Gatifloxacin Sesquihidrato equivalente a Gatifloxacin Anhidra 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica



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:

- Aprobación de Inserto CCDS Versión 3.0 (Junio 2015)

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

3.1.9.7 FENTANILO 0.1 mg SOLUCION INYECTABLE

Expediente: 19908145
Radicado: 20191122276
Fecha: 12/13/2019
Interesado: B. Braun Medical S.A.

Composición:
Cada ampolla por 2 mL contiene Citrato de Fentanilo equivalente a Fentanilo 0.1 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Analgésico, narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock. Solo debe ser administrado por anesthesiólogos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014912 emitido mediante Acta 24 SEM de 2019, numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Nueva vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de otras secciones
- Instrucciones de uso allegado mediante 20191122276

Nueva dosificación:

Posología

La dosis de Fentanilo B. Braun se ajusta individualmente según edad, peso corporal, estado físico, condición patológica, medicación concomitante, tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Se deben seguir las siguientes guías de dosificación:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	50 – 200 µg	50 µg
Ventilación asistida	300 – 3500 µg	100 – 200 µg

Las dosis superiores a 4 mL de Solución inyectable (equivalentes a 200 µg de Fentanilo) solamente se utilizan para anestesia.

Para la medicación previa se pueden utilizar de 1 a 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 50 -100 µg de Fentanilo), 45 minutos antes de la inducción de anestesia vía intramuscular.

En pacientes adultos sin medicación previa, con la administración intravenosa de 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 100 µg de Fentanilo), se espera suficiente analgesia para procedimientos quirúrgicos de 10 a 20 minutos que impliquen baja intensidad de dolor.

10 ml de Solución inyectable en bolo (equivalentes a 500 µg de Fentanilo), proveen analgesia durante 1 hora. La analgesia generada es suficiente para cirugías moderadamente dolorosas.

Dosis de 1ml/ Kg de peso corporal (equivalentes a 50 µg de Fentanilo/ Kg de peso corporal) provee analgesia intensa durante 4-6 horas para cirugías intensamente estimulantes.

La Solución inyectable de Fentanilo también se puede administrar por infusión. En los pacientes ventilados, una dosis de carga se puede administrar por infusión rápida a 1 µg/Kg/min durante los primeros 10 minutos seguida por una infusión de 0,1 µg/Kg/min. Alternativamente se puede dar un bolo de Fentanilo como dosis de carga. Las tasas de infusión deben ajustarse a la respuesta individual del paciente; tasas de infusión más bajas pueden ser apropiadas.

Excepto si se planea la ventilación postoperatoria, la infusión debe suspenderse 40 minutos antes de finalizar la cirugía.

Tasas de infusión bajas ej.: 0,05-0,08 µg/Kg/min son necesarias si se debe mantener la ventilación espontánea. Tasas de infusión altas se han utilizado en cirugía cardíaca (hasta 3 µg/Kg/min).

Pacientes de edad avanzada y debilitados

Se recomienda reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Para determinar las dosis complementarias se debe considerar el efecto de la dosis inicial.

Pacientes con obesidad mórbida (IMC mayor a 40 Kg/m²)

Si la dosis se determina según el peso corporal total, los pacientes con obesidad mórbida están en riesgo de sufrir una sobredosis. Para evitar dosis excesivas en estos pacientes es necesario considerar el peso corporal magro.

Pacientes que reciben depresores centrales de forma concomitante

Se requiere adaptar la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 17 años

Seguir la recomendación de adultos



Niños de 2 a 11 años

	Edad	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg
Ventilación asistida	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg

Niños menores de 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Fentanilo en los niños menores de 2 años.

Uso en niños

La analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea:

Las técnicas que involucran analgesia en niños con respiración espontánea deben emplearse como parte de la técnica anestésica o de la técnica de analgesia/ sedación con personal especializado en un ambiente apropiado que permita controlar la rigidez repentina de la pared torácica, la necesidad de intubación o el soporte de las vías aéreas en caso de apnea.

Nueva vía de Administración:

Forma de administración

Vía Intravenosa. Administrado en bolo o por infusión, en adultos y niños.

Vía Intramuscular.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en un ambiente apropiado para el control de las vías aéreas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Fentanilo, otros opioides o a los excipientes del medicamento.

Modificación de advertencias y precauciones:

Advertencias y Precauciones

El Fentanilo debe administrarse con precaución especialmente en los pacientes con depresión respiratoria y enfermedad obstructiva de las vías aéreas. En estos pacientes se debe controlar la ventilación.

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia.

Después de la administración intravenosa del Fentanilo, se puede presentar un descenso transitorio de la presión arterial especialmente en los pacientes con hipovolemia. Se deben adoptar medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.

La administración de dosis superiores a los 200 µg de Fentanilo puede generar depresión respiratoria significativa y dosis dependiente. Los efectos farmacológicos del Fentanilo pueden ser revertidos con antagonistas narcóticos específicos ej. Naloxona. Se pueden requerir dosis adicionales del antagonista porque la depresión respiratoria tiene mayor duración que el efecto del antagonista opioide.



Cuando el Fentanilo se combina con los relajantes musculares no vagolíticos o si el paciente recibe cantidad insuficiente del anticolinérgico se puede presentar bradicardia o paro cardíaco. La bradicardia se puede antagonizar con la atropina.

Se puede presentar rigidez muscular (efecto similar al de la morfina).

Para evitar la rigidez, que también puede involucrar a los músculos torácicos, se utilizan las siguientes estrategias:

- Inyección intravenosa lenta (suficiente para las dosis bajas).
- Medicación previa con benzodiazepinas
- Uso de relajantes musculares

El Fentanilo ejerce un efecto débil anticolinérgico que puede conllevar al incremento de la presión del conducto biliar, taquicardia e hipertensión.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en ambiente apropiado para el control de las vías aéreas. Se debe disponer del equipo de reanimación y de antagonistas opioides.

Al igual que con todos los analgésicos opioides, se debe tener precaución al administrar Fentanilo a pacientes con miastenia grave.

Debido al efecto inhibitor de la motilidad intestinal de los opioides, se debe tener precaución después de administrar opioides a los pacientes con enfermedades intestinales obstructivas o inflamatorias.

Es necesario ajustar la dosis y realizar un control posterior de los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, alcoholismo, hiperplasia prostática e insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con terapia opioide crónica o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas. Al igual que con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda se caracteriza por una depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio temprano.

Se debe tener precaución después de grandes dosis o infusiones de Fentanilo y asegurar el restablecimiento y mantenimiento de la respiración espontánea adecuada antes de dar al paciente de alta.

La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta de los pacientes al CO₂, lo que afectaría la respiración postoperatoria.

Las inyecciones rápidas en bolo de opioides deben evitarse en pacientes con compromiso intracerebral; en estos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ocasionalmente puede estar acompañada de la reducción transitoria de la presión de perfusión cerebral.

El uso de opioides a largo plazo puede causar insuficiencia suprarrenal.

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales con síntomas como disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente Fentanilo con medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica.



Se puede presentar el síndrome serotoninérgico potencialmente fatal por el uso concomitante del Fentanilo a las dosis recomendadas y de los medicamentos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (ej.: mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)).

El síndrome serotoninérgico puede incluir alteraciones del estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia); anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: náusea, vómito, diarrea).

Si hay indicios de síndrome serotoninérgico se debe considerar la interrupción rápida del Fentanilo.

Se ha reportado reactividad cruzada entre la morfina, la codeína y otros narcóticos.

Precauciones sobre los excipientes

El medicamento contiene 3,54 mg de Sodio por mililitro, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS para un adulto (2g).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Generales

La mayoría de las reacciones adversas del Fentanilo están estrechamente relacionada con sus efectos farmacológicos. Por lo tanto, a excepción de las reacciones de hipersensibilidad que se indican a continuación, tanto la frecuencia como la severidad de las reacciones adversas son dosis dependientes.

Listado de reacciones adversas

Las frecuencias declaradas consideran el rango normal de dosis clínica y se clasifican según el número de pacientes tratados en:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad hasta choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Liberación de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación

Poco frecuente: Estado de humor eufórico

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 05 de 2020 SEM

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



Muy frecuente: Somnolencia, sedación, vértigo, aumento de la presión intracraneal.
Frecuente: Confusión, depresión del sistema nervioso central
Rara: Convulsiones
Desconocida: Mioclonía, síndrome serotoninérgico.

La administración de Fentanilo durante un largo período de tiempo puede provocar tolerancia. No se puede descartar el desarrollo de dependencia al medicamento.

Trastornos visuales

Muy frecuente: Miosis
Frecuente: Alteraciones de la visión

Trastornos cardíacos

Frecuente: Arritmias cardíacas, taquicardia, bradicardia
Rara: Bradicardia severa hasta paro cardíaco, bradicardia que puede ser tratada con atropina.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Vasodilatación periférica
Frecuente: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos en la inducción de la anestesia (dosis-dependiente)
Frecuente: Apnea transitoria, depresión respiratoria postoperatoria
Rara: Hipercapnia, laringoespasma, depresión respiratoria severa hasta paro respiratorio (después de dosis altas). El efecto depresor respiratorio puede durar más que el efecto analgésico y reaparecer en el período postoperatorio. Por tanto es obligatorio realizar control postoperatorio.
Muy rara: Broncoespasmo, edema pulmonar
La conductancia de la vía aérea puede verse alterada por la rigidez y cierre de la glotis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náusea, vómitos
Frecuente: Estreñimiento debido al efecto opioide específico del Fentanilo en el músculo liso.
Desconocido: Íleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Reacciones cutáneas que se manifiestan con sudoración, prurito y urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: Después de dosis intravenosas altas puede aumentar la tensión de los músculos esqueléticos (rigidez muscular) especialmente rigidez torácica que altera la ventilación. Se puede requerir la aplicación de relajantes musculares.

Trastornos urinarios y renales

Frecuente: Retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Desconocido: Adicción

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento

Poco frecuente: Confusión postoperatoria

Población pediátrica



Después de infusiones de Fentanilo en niños durante largos períodos de tiempo, se han presentado alteraciones del movimiento, sensibilidad incrementada y síntomas de abstinencia de opioides.

Reporte de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier reacción adversa asociada al medicamento. Esto permite hacer seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo.

Interacciones

- Medicamentos depresores centrales

La medicación previa con opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, óxido nítrico, clonidina, etomidato, relajantes musculares no despolarizantes y no vagolíticos y otros depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central, puede mejorar o prolongar los efectos cardiovasculares/ depresores respiratorios del Fentanilo.

Para evitar efectos depresores cardiovasculares/ respiratorios, especialmente potenciados, se puede adaptar la dosis.

- Medicamentos Serotoninérgicos

La administración concomitante del Fentanilo con un agente serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), de la recaptación de serotonina y norepinefrina o de la Monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente fatal.

- Sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4

El Fentanilo (medicamento de alta depuración) es rápida y extensamente metabolizado principalmente a través del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4. Los medicamentos concomitantes que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética y los efectos del Fentanilo.

A) Inhibidores de CYP 3A4

La administración concomitante del Fentanilo con inhibidores de CYP3A4 puede generar el aumento de las concentraciones plasmáticas del Fentanilo. Para evitar depresión respiratoria prolongada o retrasada se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes por ejemplo: fluconazol, voriconazol, cimetidina, valproato, ritonavir.

Nota: El Itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado por vía oral en dosis de 200 mg/día durante 4 días, no tiene efecto significativo en la farmacocinética del Fentanilo intravenoso.

B) Inductores de CYP 3A4

Los medicamentos inductores del CYP3A4, aceleran la depuración plasmática del Fentanilo y reducen su eficacia ej.: carbamazepina, fenitoína.

C) Sustratos de CYP 3A4

La administración concomitante con otros sustratos de CYP3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos por ejemplo algunas benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína, valproato.

- Alcohol

El Fentanilo y el alcohol se potencian recíprocamente sus efectos.

Modificación de otras secciones:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se disponen datos de uso del Fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo anterior no se recomienda utilizar Fentanilo durante el embarazo.

El Fentanilo no debe utilizarse durante el parto (incluyendo la cesárea) porque el fármaco atraviesa la placenta y puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. La transferencia placentaria (relación feto/madre) varía de 0,44 a 0,89.

En obstetricia el Fentanilo puede utilizarse por vía intravenosa después del pinzamiento del cordón umbilical.

Lactancia

El Fentanilo pasa a la leche materna. Después de la administración de Fentanilo, la lactancia debe suspenderse al menos por 24 horas.

Fertilidad

No se dispone de información clínica.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Fentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Después de aplicar Fentanilo, se debe advertir al paciente que su capacidad para conducir y usar máquinas puede verse alterada durante cierto tiempo. Los pacientes deben ir acompañados al salir del hospital

Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis por Fentanilo generalmente son una extensión de su efecto farmacológico. El cuadro clínico está definido principalmente por el grado de depresión respiratoria, que varía de bradipnea hasta apnea según la sensibilidad del individuo. Otros síntomas de sobredosis pueden ser: bradicardia hasta asistolia, disminución de la presión arterial, insuficiencia circulatoria, coma, actividad de tipo convulsivo, rigidez muscular de la pared torácica, torso y extremidades; y edema pulmonar.

Tratamiento

Debido a la depresión respiratoria, se debe asegurar el suministro de oxígeno y de ser necesario la ventilación asistida o controlada.

La depresión respiratoria del Fentanilo se puede contrarrestar con la administración de un antagonista opioide como la Naloxona. Los problemas respiratorios provocados por la rigidez muscular se pueden reducir o eliminar con la aplicación de un relajante muscular de acción periférica.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Se debe garantizar la temperatura corporal normal y el equilibrio del volumen de fluidos.

En caso de hipotensión grave y persistente, se debe considerar la hipovolemia y su compensación con terapia de líquidos parenterales.



Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico
Anestésico opioide
Código ATC: N01A H01

Mecanismo de acción

El Fentanilo es un analgésico y opioide de acción sedante con propiedades agonistas de los receptores μ . El comportamiento agonista de los receptores δ y κ es similar al de la morfina.

Efecto terapéutico

100 microgramos de Fentanilo intravenoso son equivalentes analgésicos de 10 mg de Morfina parenteral. Aunque el inicio de acción ocurre rápidamente, el efecto depresor respiratorio y analgésico máximo se alcanza después de algunos minutos.

Bajo condiciones normales, la duración del efecto analgésico es de 30 minutos después de la inyección intravenosa de 100 microgramos de Fentanilo.

Otros efectos farmacológicos

El Fentanilo exhibe relativamente pocos efectos cardiocirculatorios pero tiene un fuerte efecto depresor de la respiración. Los cambios hormonales inducidos por el estrés no son contrarrestados de manera confiable por el Fentanilo. Aunque se utilicen dosis altas de Fentanilo, el estímulo del dolor intraoperatorio puede incrementar la presión sanguínea.

Dependiendo de la dosis y la velocidad de inyección, el Fentanilo puede causar rigidez muscular, euforia, miosis y bradicardia. Las pruebas intradérmicas, los análisis de histamina en suero humano y las pruebas in vivo en perros, mostraron que la liberación clínicamente significativa de histamina ocurre pocas veces después de la aplicación de Fentanilo.

Todos los efectos del Fentanilo pueden ser contrarrestados por antagonistas opioides específicos como la naloxona.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es completa después de la administración intravenosa.

Distribución

La concentración plasmática de Fentanilo disminuye rápidamente después de la inyección intravenosa. La disposición del Fentanilo es trifásica con vida media cercana a 1 minuto, 15 minutos y 6 horas. El volumen de distribución del compartimento central es de casi 15 litros, el volumen de distribución total es de aproximadamente 400 litros. Se pueden evidenciar niveles secundarios máximos plasmáticos.

Del 80 al 85% del Fentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

El Fentanilo se metaboliza rápida y principalmente en el hígado vía CYP 3A4, por lo general mediante N-desalquilación oxidativa. La velocidad de eliminación está alrededor de 0,5 L/ Kg/h. Cerca del 75% de una dosis aplicada se elimina después de 72 horas por la orina. Aproximadamente el 10% se excreta como la sustancia original inalterada. El $t_{1/2}$ puede prolongarse especialmente en pacientes de edad avanzada o después de administración repetida.



Población pediátrica

Después de la inyección de dosis comparables de Fentanilo en bebés, niños y adultos; y durante 4 horas de observación, los niveles plasmáticos de Fentanilo fueron más bajos en bebés, moderados en niños y más altos en adultos. La depuración corporal total tiende a disminuir con la edad en los niños.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad del desarrollo embrio-fetal realizados en ratas y conejos no revelaron malformaciones inducidas por el compuesto ni variaciones del desarrollo cuando se administró durante el período de organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó un efecto mediado por los machos a dosis altas (300 µg/ Kg/ día, s.c.) y se considera secundario a los efectos sedantes del Fentanilo en los estudios con animales.

En los estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con las dosis que causaron toxicidad materna grave. Otros hallazgos con las dosis maternas tóxicas fueron retraso en el desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento en las crías F1. Estos efectos podrían ser indirectos debido al cuidado materno alterado y/o disminución de la tasa de lactancia o al efecto directo del Fentanilo en las crías.

Los estudios de carcinogenicidad con Fentanilo (ensayo biológico alternativo dérmico de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC, estudio de carcinogenicidad subcutánea de dos años en ratas) no revelaron ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, la evaluación de las láminas cerebrales evidenció lesiones cerebrales en los animales que recibieron dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Cloruro de Sodio, agua para inyección.

Incompatibilidades

A excepción de las soluciones diluyentes mencionadas más adelante, Fentanilo B. Braun no debe mezclarse con otros medicamentos incluyendo: tiopental, metohexital, pentobarbital y nafcilina.

Vida útil

Sin abrir: 2 años

Después de la primera apertura: Se debe utilizar inmediatamente

Tras la dilución: La estabilidad física y química de las diluciones ha sido demostrada durante 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya diluido en un ambiente aséptico validado y controlado.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original para protegerlo de la luz.

Presentaciones comerciales

Caja por 20 ampollas de 2 y 10 mL.

Condiciones de uso y eliminación

Cualquier residuo del medicamento debe desecharse en cumplimiento de la normatividad vigente. Las ampollas son de único uso. Descarte el contenido sobrante y la ampolla después del uso.

Utilice solamente si la solución es transparente e incolora y las ampollas tienen el cierre intacto.

El medicamento puede emplearse diluido o sin diluir. Los intervalos de dilución probados con soluciones de cloruro sódico al 0,9% (9mg/ml) y de glucosa al 5% (50mg/ml) son 1+1 y 1+25. Por lo tanto, la dilución máxima no debe exceder 1 parte de Fentanilo en 25 partes de las soluciones diluyentes: cloruro sódico (9mg/ml) o glucosa (50mg/ml).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No 20201040138 del 26 de febrero de 2020.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191197323
Fecha : 08/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL Suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que a pesar de la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, existen alternativas terapéuticas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima precisa:

1. Que el medicamento de la referencia se encuentra incluido en las normas farmacológicas 9.1.2.0.N10 Anticonceptivos hormonales y hace parte del plan de beneficios (Medicamentos esenciales)
2. Que el medicamento de la referencia cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones anticonceptivo hormonal parenteral de aplicación mensual.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Que se ha identificado que los tres titulares autorizados para comercializar este producto medicamento en el país no disponen aún de la capacidad de resolver las necesidades del país en forma inmediata.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se ha solucionado la causa que originó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles y mantiene el medicamento en el LMVND.

3.1.12.2 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191208119
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Lafrancol S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Acetato de Medroxiprogesterona 50 mg + Cipionato de Estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) por retomar la fabricación regular en su entidad.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima precisa:

4. Que el medicamento de la referencia se encuentra incluido en las normas farmacológicas 9.1.2.0.N10 Anticonceptivos hormonales y hace parte del plan de beneficios (Medicamentos esenciales)
5. Que el medicamento de la referencia cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones anticonceptivo hormonal parenteral de aplicación mensual
6. Que se ha identificado que los tres titulares autorizados para comercializar este producto medicamento en el país no disponen aún de la capacidad de resolver las necesidades del país en forma inmediata.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se ha solucionado la causa que originó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles y mantiene el medicamento en el LMVND.

3.1.12.3 TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL

Radicado : 20191199410
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que cuentan con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:



1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

2. Que el Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”

3. Que el Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. Que a partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

5. Que de acuerdo con la revisión realizada de los soportes allegados por el interesado, no se evidencia que se haya estabilizado el mercado

- Se revisará la información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (*SISMED*) sobre el reporte de ventas en este año para establecer la tendencia en el mercado.
- Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, no excluye el medicamento de la referencia del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 es obligatorio el reporte de la no comercialización del medicamento en el país: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)”

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13_ autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recordar lo previsto por la Circular 06 de 2018 "Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de Medicamentos -SISMED y se dictan otras disposiciones" que incluirá los medicamentos vitales no disponibles, para reportar a partir de enero de 2020 la información de venta del último trimestre de 2019

3.1.12.4 INHIBIDOR C1 ESTERASA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 500UI

Radicado : 20191199474
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Baxalta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento INHIBIDOR C1 ESTERASA Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que consideran que cumplen con los criterios establecidos en la normatividad vigente

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que la Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Que para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

3. que el Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos (SEM) sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. Que el medicamento de la referencia se encuentra incluido en las normas farmacológicas: 7.9.0.0.N100 con la indicación aprobada para el “Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa”

5. Que se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas con la totalidad de las indicaciones de este medicamento y no hay capacidad de los titulares autorizados para comercializar este producto para resolver las necesidades del país en forma inmediata

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

INHIBIDOR C1 ESTERASA Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 500UI

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.12.5. DAPSONA TABLETAS X 100mg

Radicado : 20191202414
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Dapsona Tabletas x 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a que cuentan con registro sanitario nuevo e inician la fabricación de unidades necesarias para cubrir demanda del país.

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



3.1.12.6. HEMINA HUMANA x 25mg / 1 mL de SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Radicado : 20191216917
 Fecha : 05/11/2019
 Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el retiro del medicamento Hemina humana x 25mg /1 ml solución concentrada para infusión, del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que las indicaciones del medicamento panhematin se asimilan a las de la hematina: “Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente” de acuerdo a lo aprobado en el acta 13/2019 SEMNNIMB

CONCEPTO La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que actualmente los medicamentos citados en el asunto, difieren en forma farmacéutica, concentración e información de seguridad, por lo tanto al tratarse de medicamentos para el manejo de una enfermedad huérfana con estas diferencias, la sala no aprueba la solicitud de excluir el medicamento Hemina humana x 25mg /1 ml

Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración
HEMINA	SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN	25mg / mL (Ampolla 10 mL)
HEMINA	POLVO LIOFILIZADO	350mg/vial

3.1.12.7. AMINOFILINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 24mg/1mL Y 25mg/1mL

Fecha : 05/11/2019
 Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento Aminofilina solución inyectable x 24mg/1mL y 25mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que se ha identificado el desabastecimiento que afecta a un subgrupo de pacientes que no responden a las demás alternativas terapéuticas para la broncodilatación. Se ha solicitado también esta inclusión por parte de médicos especialistas en medicina nuclear para uso no incluido en el registro sanitario, UNIRS, como antagonista del dipiridamol en las pruebas de perfusión miocárdica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda la inclusión de aminofilina en el listado de vitales no disponibles por cuanto existe alternativas terapéuticas para la indicación aprobada.

En lo referente a los usos no incluidos en el registro sanitario, UNIRS, se aclara que para la inclusión de un nuevo uso en el registro sanitario, este no es el procedimiento establecido, para ello cuentan con el mecanismo establecido en el artículo 96 de la Resolución 1885/2018.

3.1.12.8 AMINOFILINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 24mg/1mL Y 25mg/1mL

Fecha : 05/11/2019
 Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión revisora

Acta No. 05 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento Aminofilina solución inyectable x 24mg/1mL y 25mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que se ha identificado el desabastecimiento que afecta a un subgrupo de pacientes que no responden a las demás alternativas terapéuticas para la broncodilatación. Se ha solicitado también esta inclusión por parte de médicos especialistas en medicina nuclear para uso no incluido en el registro sanitario, UNIRS, como antagonista del dipiridamol en las pruebas de perfusión miocárdica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda la inclusión de aminofilina en el listado de vitales no disponibles por cuanto existe alternativas terapéuticas para la indicación aprobada.

En lo referente a los usos no incluidos en el registro sanitario, UNIRS, se aclara que para la inclusión de un nuevo uso en el registro sanitario, este no es el procedimiento establecido, para ello cuentan con el mecanismo establecido en el artículo 96 de la Resolución 1885/2018.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. DESARNI LOCION

Radicado : 20181200795
Fecha : 01/10/2018
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda - Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Principio activo:

Triglicéridos de ácido Cáprico y caprílico, Aceite de girasol, Acetato de tocoferol, palmitato de retinol, lecitina, tocoferol

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones

Auxiliar en el proceso de cicatrización de heridas por presión (escaras) de grados I,II y III, úlceras venosas, arteriales y diabéticos; heridas derivadas de quemaduras

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación o no como medicamento del producto de la referencia, teniendo en cuenta las indicaciones, la composición dado que el interesado indica que el producto es un dispositivo pero no solicita el registro sanitario como un dispositivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora está de acuerdo con la Sala de dispositivos en el sentido de indicar que este el producto es un dispositivo clase IIb.

3.3.2. COSMETICOS CAPILARES PARA LA CASPA Y LA SEBORREA

Radicado : 20193008359 / 20191215099
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda / Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: La Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la categorización de los productos de la referencia. Para ello, se tienen los siguientes interrogantes:

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?
3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

El interesado solicita tener en cuenta la argumentación allegada mediante radicado No. 20191215099 del 31 de Octubre de 2019. Adicionalmente, en la búsqueda de la justicia e igualdad de condiciones para la libre competencia, se solicita que si la Sala determina que se retira el texto de Edapil Champú acerca de la seborrea, se solicite también el retiro de todas las proclamas que hagan referencia a seborrea, seborreguladores, hiperseborrea, caspa, anticaspa y anticelulitis en productos cosméticos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a las inquietudes del interesado de la siguiente Manera

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?

R/. No. la seborrea es una condición en la que se produce mas grasa de lo habitual en los folículos pilosos, sin que necesariamente sea una enfermedad.

2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?

R/. Los productos cosmeticos no pueden reivindicar ninguna propiedad terapéutica. Las proclamas de cosméticos y medicamentos son evaluadas caso a caso de acuerdo con la normativa vigente.

3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

R/. No son medicamentos, por tanto sus proclamas deben ser claras y no reivindicar ninguna propiedad terapéutica. Las proclamas de cosméticos y medicamentos son evaluadas caso a caso de acuerdo con la normativa vigente

3.3.3. ÁCIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Radicado : 20193010611
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la siguiente indicación: *“Hipercalemia inducida por tumores. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, conjuntamente con la terapia antineoplásica estándar”*, dado que la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud indica que el Ácido Zoledronico es clasificado como músculo esquelético, medicamento para el tratamiento de enfermedad ósea medicamento que afecta la estructura y la mineralización de los huesos, biofosfonatos.

Lo anterior, toda vez que según la indicación dada en el registro, este producto se puede fabricar en áreas especiales (indicación antineoplásica) o en áreas comunes si su indicación es conforme a la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud y lo cual conlleva a una ambivalencia con la evaluación de riesgo establecida en la Resolución 3028 de 2008.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora considera que el ácido zolendronico se encuentra incluido dentro de la norma farmacológica del metabolismo del calcio 8.2.6.0.N10 con su clasificación correspondiente ATC M05BA08 y sus indicaciones son las siguientes:

“Hipercalcemia inducida por tumores. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, conjuntamente con la terapia antineoplásica estándar”.

3.3.4 PACLITAXEL

Radicado: 20191234589

Fecha: 2019/11/27

Interesado: Grupo de Apoyo a las salas especializadas de la comisión revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión la inclusión de Paclitaxel en el Anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016, listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia; lo anterior, de acuerdo con la evaluación del nivel del riesgo sanitario conforme a lo establecido en el artículo 12 de la resolución 1124 de 2016.

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

3.3.5 RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE RESPIMER BABY DESCONGESTANT

Expediente : 20100058 / 20099255 / 20100461 / 20099099

Radicado : 20193009992

Fecha : 28/10/2019

Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si los productos referidos a continuación son considerados medicamentos.



REGISTRO SANITARIO	EXPEDIENTE	NOMBRE DEL PRODUCTO
INVIMA 2015DM-0013763	20100058	RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
INVIMA 2015DM-0013682	20099255	RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML
INVIMA 2015DM-0013811	20100461	RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
INVIMA 2015DM-0013667	20099099	RESPIMER BABY DESCONGESTANT

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

3.3.6 SITZMARKS / MARCADORES RADIOPACOS MARCA LABORATORIOS KONSYL

Radicado : 20193010328
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar al respecto de si producto de la referencia es considerado un medicamento, por cuanto se evidencia que posiblemente la acción principal se ejerce por medios farmacológicos derivados del compuesto Sulfato de Bario, el cual es considerado como un medicamento en la modalidad de medios de contraste y que el Decreto 4725 de 2005 que regula el régimen de Registros Sanitarios de los Dispositivos Médicos de uso humano, establece que: "...Los dispositivos médicos para uso humano, no deberal ejercer la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológico o metabólicos..."

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

3.3.7 HIDOXIPROPILMETILCELULOSA 3% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se indique cual es la condición de venta para el medicamento con principio activo Hidoxipropilmetilcelulosa 3% solución oftálmica.

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

3.3.8 GIPAX® 1 MG TABLETAS

Expediente : 20120363
Radicado : 2016064508
Fecha : 13/12/2016
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:
Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina tartrato equivalente a Rasagilina base
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:



Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años no recomendados, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (mao) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

El empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de la rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el empleo concomitante de la rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, favor aclarar acerca de las sales para principios activos ya aprobados, dando respuesta a las siguientes preguntas, con el propósito de agilizar los trámites de registros sanitarios:

1. cuando en la norma farmacológica colombiana existe un principio activo en una de sus sales, pero no se encuentran otras sales para el mismo principio activo en la norma farmacológica y estas sales si son reconocidas científicamente en otros países:

1.1. ¿estas se pueden aceptar e interpretar que están en norma farmacológica?

1.2. ¿se les debe pedir algún requisito o concepto bajo acta por la comisión revisora para inferir que estaría en la norma farmacológica? Tener en cuenta principios activos incluidos o no en la resolución 1124 del 2016 (biodisponibilidad y bioequivalencia) para medicamentos

2. Si el principio activo de una sal específica esta en normas farmacológicas y otra sal para el mismo principio activo solo tiene aprobado bioequivalencia (para la misma indicación), ¿la sal aprobada por bioequivalencia debe pasar por evaluación farmacológica para que se le asigne una norma farmacológica y se le pueda solicitar el registro sanitario para un producto que la contenga?

Ejemplo: el principio activo rasagilina se encuentra incluido en la norma farmacológica como rasagilina mesilato y rasagilina hemitartrato, ¿se puede inferir que está en norma la sal rasagilina tartrato?

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

3.3.9 DURAFEX ® 250 MG CÁPSULA BLANDA

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20018558
Radicado : 20191131101
Fecha : 26/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico antipirético. Proporciona un alivio rápido, efectivo y prolongado del dolor de espalda, lumbar, ciático, menstrual, dental, garganta, muscular y articular.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria.

Advertencias: no administrar durante el embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Precauciones y advertencias:

Enfermedad cardiovascular, desórdenes de coagulación o tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. No administrar a pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Se pueden presentar reacciones alérgicas, por lo cual no se debe administrar naproxeno si existe historia de reacciones alérgicas a analgésicos o antipiréticos. En pacientes con antecedentes de asma o enfermedades alérgicas, se puede precipitar el broncoespasmo. Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, características a tener en cuenta cuando se midan tiempos de sangrado. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la frase descrita en etiqueta "*potente alivio*", por cuanto revisada la base de datos de este producto en su fórmula no tiene además del activo, ningún potencializador que le de este plus de *potente alivio*. Así mismo se aclara que el grupo de publicidad autorizó la frase, con base en etiquetas previamente aprobadas.

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

3.3.10 ANTIMICOTICOS CON CORTICOSTEROIDES Y/O ANTIMICROBIANOS

Radicado : 20181111705 / 20181156526

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 03/08/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si consideran que existe viabilidad, tanto técnica como regulatoria, para la solución propuesta en el documento, en virtud de solicitar un único registro sanitario para el producto, el cual cubre los dos sub-graneles anvasados en el sistema de entrega propuesto.

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

3.3.11 PROPAFENONA

Radicado : 20191177377
Fecha : 11/09/2019
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el producto de referencia en Colombia para la realización del estudio de bioequivalencia para los productos farmacéuticos con principio activo Propafenona.

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

3.3.12 CARDIOXANE

Expediente: 53057
Radicado: 20181119415 / 20191246888
Fecha: 12/12/2019
Interesado: Clinigen Health Care Limited - TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Dexrazoxane Clorhidrato equivalente a Dexrazoxane base 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Dexrazoxane está contraindicado para su uso en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad. Su uso está restringido a personas adultas con cáncer de seno avanzado o metastásico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010906 emitido mediante Acta 09 SEM de 2019, numeral 3.3.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto Versión: 3.



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

3.3.13 CLOTRIMAZOL 1% SOLUCIÓN TÓPICA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Clotrimazol 1% Solución Tópica, bajo el expediente 57343 dado que en actas se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica:

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

3.3.14. FITOFLAVONA®

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Fitoflavona®, bajo el expediente 19975745 dado que en actas se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica:

Principio activo: Extracto seco de soya (hipocotilo) con isoflavonas totales (equivalentes a isoflavonas de soya)

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Concentración:

27% - 33% de isoflavonas totales (equivalentes a isoflavonas de soya 35 mg)

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

3.3.15 PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS

Radicado: 20191230693
Fecha: 22/11/2019
Interesado: BGP ASOCIADOS LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los productos con base en cannabis

Para productos fitoterapéuticos, según el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, está aprobado el CANNABIS SATIVA L, como antiinflamatorio de uso externo, y dentro de las contraindicaciones y advertencias está la siguiente: "El material vegetal debe provenir de cannabis no psicoactivo cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) sea inferior a 1% en peso seco."

Como medicamento, actualmente tiene registro sanitario el producto Sativex, que contiene una combinación de THC (27mg) y CBD (25mg).

Las preguntas son las siguientes:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Al decir en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos que el contenido de "THC sea inferior a 1% en peso seco", ¿se refieren a la materia prima o al producto final?
2. ¿Debería entender que, si un producto aporta 10 mg de THC, no podría clasificarse como fitoterapéutico?
3. ¿Cuál es la cantidad máxima permitida de THC para un producto, sea medicamento o fitoterapéutico?
4. ¿Se permite un producto que aporte tanto CBD como THC clasificado como fitoterapéutico? Si el producto aporta 6.3 mg de CBD y 2.1 mg de THC, podría clasificarse como fitoterapéutico, no necesariamente debe ser como medicamento?
5. ¿Se permite la mezcla de varias plantas, por ejemplo, Jamaican Dogwood (*Pisidia piscipula*), con Meadow Sweet (*Filipendula ulmaria*), con extracto de cannabis? El cannabis sería una asociación, tanto CSD como THC.
6. ¿Existe alguna normativa que estipule el porcentaje máximo de contenido de una mezcla de THC y CBD?

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

3.3.16 KETOCONAZOL + DESANIDA

Radicado: 20191235850
Fecha: 28/11/2019
Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emita un concepto técnico sobre el sistema de entrega propuesto, allegado por correspondencia.

Por medio de la presente solicito amablemente a su despacho indicarnos la viabilidad de la solicitud de un nuevo registro sanitario del medicamento que a continuación se describe. Adicionalmente solicitamos nos indiquen si es necesario que iniciemos el proceso de solicitud de registro con la Sala especializada de Medicamentos y Productos biológicos - Comisión Revisora, o si nos podemos acoger al concepto emitido previamente en el Acta 6 de 2008 numeral 2.7.1 para este sistema de entrega e iniciar el trámite directamente con el grupo de registros del grupo de medicamentos.

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

3.3.17 VITAMINA B12

Radicado: 20191236374
Fecha: 29/11/2019
Interesado: Sandra Yanet Ángel Uribe

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la vitamina B12

Desde el área de 1+D se tiene el proyecto de sacar una vitamina B12 con forma farmacéutica de lámina orodispersable, mi pregunta es, cual es la máxima concentración en que nos la permiten sacar ya que en las normas farmacológicas dice concentración máxima de 2000



mcg como suplemento; nuestro proyecto es sacarla de 5000 mcg, ¿a esta concentración la aceptarían como medicamento o como suplemento?

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

3.3.18 MINOXIDIL

Radicado: 20191236924
Fecha: 27/11/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 02, segunda parte de 2017, numeral 3.2.1, respecto a la condición de venta, CON FÓRMULA MÉDICA, ya que existen productos aprobados por el INVIMA, SIN FÓRMULA MÉDICA, para el Minoxidil en las siguientes formas farmacéuticas: GEL, LOCIÓN, CREMA, ESPUMA. Adicionalmente, el Minoxidil se encuentra en el listado OTC, publicado en junio de 2019.

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

3.3.19 GYNOCANESTEN CLOTRIMAZOL 500 mg ÓVULO

Radicado: 20191236920
Fecha: 27/11/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.1.5.3, respecto a las Precauciones y Advertencias, ya que el texto cita una forma farmacéutica diferente al producto de la referencia, relaciona crema, siendo lo correcto óvulo.

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

3.3.20 OVULO VAGINAL

Radicado: 20191242689
Fecha: 05/12/2019
Interesado: EPIFANIO ESTEPA MENDIVELSO

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los óvulos vaginales:

¿Teniendo en cuenta el decreto 4725 de 2005 por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano, es necesario para poder importar este producto fabricado por un laboratorio peruano, estudios adicionales aquí en Colombia?

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

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.21 MANEJO DE TEXTOS DE CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Radicado: 20191242614
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Sanofi — Aventis de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los textos de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones que se unifican o conceptúan en las actas de Comisión revisora:

Entendiendo que la inclusión de esta información es mandatoria y que en algunos casos se hace muy extensa, con el mejor ánimo de implementar dicha información de la manera más acorde tanto para dar cumplimiento a lo requerido como a nuestras necesidades en planta, nos encontramos también con que en casos específicos no es posible la implementación de un inserto que permita extender aquella información debido a que el producto no maneja material de empaque (plegadiza) haciendo inviable esta vía. De acuerdo con este contexto, quisiéramos entender si es posible realizar una propuesta de textos reducidos como una solución a este inconveniente técnico y lograr así la implementación de dicha información en los materiales de envase que por el espacio no pueden manejarse de otra forma.

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

3.3.22 NIDOLON TABLETAS - NIMESULIDA

Radicado: 20191241994
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

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

3.3.23 NIDOLON COOL GEL - NIMESULIDA

Radicado: 20191242821
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

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



3.3.24 POLIMIXINA

Radicado: 20191243408
Fecha: 09/12/2019
Interesado: Santiago Patiño Giraldo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a la siguiente petición:

1. Se expliquen las razones por las cuáles las indicaciones del medicamento Polimixina se limitan a la prescripción exclusiva del infectólogo.
2. Se explique si el efecto esperado del medicamento polimixina se ve afectado por el título de posgrado que tenga el personal de salud.
3. Se explique por que se considera un riesgo sanitario que el medicamento polimixina en los casos de infecciones graves con resistencia comprobada a otros antibióticos sea prescrito por otros profesionales con formación en el uso apropiado de antibióticos como es la medicina interna.
4. Se explique cuál debe ser la conducta a seguir de los médicos internistas que requieren usar el medicamento en caso de urgencia sin contar con la disponibilidad de un médico infectólogo en forma inmediata.
5. Por qué es necesario pedir consentimiento informado a un paciente cuando un médico cumpliendo con las condiciones técnicas y clínicas de la polimixina prescribe dicho medicamento.
6. Por qué se considera que esta indicación restringida a una especialidad médica no vulnera el principio de autonomía de los médicos que tienen la formación para el uso de esta terapia.
7. Se retire la restricción del registro sanitario de polimixina sobre la prescripción exclusiva por médico infectólogo o se adicione una ampliación a la medicina interna en casos que no se cuente con disponibilidad de ese profesional al momento de la prescripción

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

3.3.25. DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20191145456
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Rubiela Pacanchique Vargas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

- Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.
- Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.3.26. NAPROXENO SÓDICO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración ed naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	----------------------------	--------------------	----------------

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	-------------------------------	---------	----------------

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

3.3.27 NIFETABS®

Expediente : 20098885
Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg)

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. TAMOXIFENO

Radicado : 20181080059 / 20191052353
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplásico y No es un Citostático”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1 en el sentido que el principio activo tamoxifeno es un antineoplásico, sin ser citostático. Por tanto, se debe mantener en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10.

La Resolución 3028 de 2008, artículo 5 establece que los antineoplásicos requieren áreas especiales, razón por la cual, si el interesado considera que un producto incluido en la resolución antes mencionada no necesita áreas especiales para su fabricación, debe allegar información técnica científica que lo soporte, para su evaluación y concepto por la sala.

3.4.2. DOTATATE

Radicado : 20191209604
Fecha : 24/10/2019
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Pharma Nuclear

Solicitud: El Ministerio de Salud y Protección Social traslada la solicitud de la entidad Pharmedica, sobre una aclaración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.11.1., en lo relacionado con el Dotatate

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

3.4.3. GLIMEPIRIDA TABLETAS 2 mg Y 4 mg

Radicado : 20191226597
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Ajustar las indicaciones mencionadas en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3 por alguna de las siguientes opciones:
 - a. “tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y la reducción de peso por si solos no son suficientes para restablecer el control glucémico” (alineada con la indicación de la agencia nacional francesa)
 - b. “tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o está contraindicada” (alineada con el primer párrafo de la sugerencia del Acta de unificación)
2. Modificar la contraindicación “Hipoglucemia” por la siguiente contraindicación: “Episodio agudo de hipoglucemia”
3. No considerar dentro de las precauciones del Acta: “el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular con hipoglucemiantes orales, incluyendo las sulfonilureas”

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



3.4.4. DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457
Radicado : 20191196793
Fecha : 07/10/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2, en el sentido de:

1. Aprobar la posología propuesta en la información para el consumidor e información para prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 para el producto, teniendo en cuenta que se ajusta al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, 3.1.9
2. Aceptar las precauciones y advertencias, las cuales fueron ajustadas de acuerdo al concepto en el Acta No. 20 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2.

Con base en las anteriores consideraciones, amablemente se solicita la aclaración y reconsideración del concepto emitido en Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2. y se proceda a aprobar:

- Dosificación / Grupo etario
- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0
- Información para el Consumidor versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 (esta información será usada para la generación de textos en etiquetas)

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

3.4.5 MITOXANTRONA ® 20 mg/10 ml

Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:

Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona, ya que:

- Se evidencian dos productos cuyo principio activo es Mitoxantrona, de los cuales en Registro Sanitario se encuentran como indicaciones cáncer de ovario y cáncer hepático, pese a que no han sido aprobados en sala.
- En Acta No. 36 de 2006 la sala aprueba como indicación linfoma hodkin, no obstante, el interesado realizó solicitud de aprobación de linfoma no hodkin; esta última indicación es la que aparece aprobada en agencias de referencia.

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se solicita a la sala conceptuar la posología para las indicaciones correspondientes a este principio activo.

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

3.4.6 PENTASA

Expediente : 19979281
Radicado : 2017118559 / 20181133605
Fecha : 05/07/2018
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas / Laboratorios Biopas S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración acerca de concepto para las tres concentraciones de Pentasa, que mediante escrito con radicado No. 2017118559 del 18 de Agosto de 2017 el señor Oscar Fernando Mayorga, actuado en calidad de representante legal de la sociedad Laboratorios Biopas S.A solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para el producto PENTASA con las siguientes composiciones:

- Cada tableta de liberación prolongada, contiene 500 mg de Mesalazin
- Cada sachet de 1g de gránulos contiene 1g de Mesalazina
- Cada sachet de 2g de gránulos contiene 2g de Mesalazina

Fabricados por Ferring International Center S.A., la aprobación de los estudio in vivo / in vitro.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita confirmación acerca de la aprobación para las concentraciones referenciadas en la solicitud por parte del interesado, puesto que en Acta No. 07 de 2018 numeral 3.1.7.1 SEM, se referenció únicamente la concentración de 2 gramos, y de la misma forma, en Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.2, en donde se conceptuó la respuesta a Auto con radicado No. 20181133605.

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

3.4.7. VICK ® 44 EXP (JARABE)

Expediente : 209473
Radicado : 20181217170
Fecha : 22/10/2018
Interesado : Procter & Gamble Colombia LTDA. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100 mL contiene 1.33 g de Guaifenesina

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Expectorante

- Ayuda a aliviar la tos productiva
- Ayuda a eliminar las flemas

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido en Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.21., en el sentido de incluir en normas farmacológicas el medicamento: “Cada 100 mL contiene 1.33 g de Guaifenesina”.

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

3.4.8 RESUMEN CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS PARA CAJA

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si procede la aprobación de textos denominados “resumen contraindicaciones y advertencias para caja”, lo anterior teniendo en cuenta que el Decreto 677 en el artículo 72 exige un mínimo de información y normativamente no es posible hacer la aprobación de una información distinta a la establecida en dicho artículo.

Así mismo, cabe señalar que hacer un pronunciamiento acerca de un resumen de la información sería referirse a una información distinta a la del Registro Sanitario.

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

Siendo las 16:00 del día 24 de Marzo de 2020, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MAUREN PAOLA ARIAS ACOSTA
Secretaria SEM

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 05 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

