



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 13

SESIÓN ORDINARIA

26 y 29 DE ABRIL DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

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 de 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

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Lucia Ayala Rodriguez

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del numeral 3.3.1., de la presente Acta, teniendo en

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuenta que para este grupo terapéutico se esta realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en la presente Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. HEBAL PLUS

Expediente : 20149194
Radicado : 20181160150 / 20191009969
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tubo por 20 g contiene Benzocaína 2 % + Hidrocortisona Acetato 1 % + Nitroglicerina. 0.4%

Forma farmacéutica: Ungüento Proctológico

Indicaciones:

Está indicado en adultos para el alivio del dolor moderado a severo asociado a la fisura anal crónica. Terapia corticosteroide de la piel, tratamiento sintomático tópico de hemorroides

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo “nitroglicerina”, o a otros nitratos orgánicos.
- Lesiones tuberculosas, fungosas y virales de la piel y mucosas
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) p. ej., citrato de sildenafil, tadalafil, vardenafil y otros nitratos orgánicos o con donantes de óxido nítrico (NO), tales como otros productos de NTG de acción prolongada, dinitrato de isosorbida y nitrito amílico o nitrito butílico.
- Hipotensión postural, hipotensión o hipovolemia no corregida, ya que el empleo de trinitrato de glicerilo en estas condiciones podría producir graves cuadros de hipotensión o shock.
- Aumento de la presión intracraneal (p.e. traumatismo craneoencefálico o hemorragia cerebral) o circulación cerebral insuficiente.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Migraña o dolores de cabeza recurrentes.
- Estenosis aórtica o mitral.
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.
- Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico.
- Anemia severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.

Este producto contiene Benzocaína y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento: piel, uñas y labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida. Pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis o enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con Metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína

Precauciones y advertencias:

- Trastornos cardiovasculares: la dilatación venosa y arterial como consecuencia del tratamiento con nitroglicerina puede provocar hipotensión. Tenga precaución cuando trate pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones: depleción de volumen de sangre, hipotensión existente, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca por otras razones.
- Dolor de cabeza: la nitroglicerina produce dolores de cabeza relacionados con la dosis que pueden ser graves

Reacciones adversas:

La reacción adversa más común de la nitroglicerina 0.4% aplicada al canal anal es dolor de cabeza.

El dolor de cabeza puede ser recurrente después de cada dosis. Los dolores de cabeza suelen ser de corta duración y se pueden tratar con un analgésico, y son reversibles al suspender el tratamiento.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio REC-C-001, un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes con una fisura anal crónica dolorosa, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) informadas fueron mareo y cefalea.

Hipotensión También pueden ocurrir episodios transitorios de aturdimiento, ocasionalmente relacionados con cambios en la presión arterial. La hipotensión (incluida la hipotensión ortostática) ocurre con poca frecuencia, pero en algunos pacientes puede ser lo suficientemente grave como para justificar la suspensión del tratamiento.

Reacciones alérgicas En raras ocasiones se han reportado sofocos, reacciones alérgicas y reacciones en el sitio de aplicación (incluso exantema y dermatitis exfoliativa).

Methemoglobinemia : En casos raros, las dosis terapéuticas de nitratos orgánicos han causado la metahemoglobinemia.

Adicionalmente se han documentado en muy bajo porcentaje ardor, picazón, irritación, local.

Interacciones:

Nitroglicerina

Inhibidores de PDE5

Se ha demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vardenafil y tadalafil potencian los efectos hipotensores de los nitratos orgánicos.

El transcurso del tiempo de la interacción parece estar relacionado con la vida media del inhibidor de PDE5, sin embargo, la dependencia de la dosis de esta interacción no se ha estudiado. El uso de nitroglicerina con inhibidores de PDE5 está contraindicado.

Antihipertensivos

Los pacientes que reciben fármacos antihipertensivos, bloqueadores beta-adrenérgicos y otros nitratos deben ser observados para detectar posibles efectos hipotensores aditivos cuando usan nitroglicerina tópica. Se informó hipotensión ortostática marcada cuando se usaron bloqueadores de los canales de calcio y nitratos orgánicos de forma concomitante.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los betabloqueantes rompen la taquicardia refleja producida por la nitroglicerina sin evitar sus efectos hipotensores. Si se usan betabloqueantes con nitroglicerina atópica en pacientes con angina de pecho, pueden producirse efectos hipotensivos adicionales.

Aspirina

Se ha informado que la administración concomitante de aspirina (a dosis entre 500 mg y 1000 mg) y nitroglicerina aumenta las concentraciones máximas de nitroglicerina hasta en un 67% y el AUC en un 73% cuando se administra en una sola dosis. Los efectos farmacológicos de la nitroglicerina topica pueden potenciarse con la administración concomitante de aspirina.

Activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA)

La administración intravenosa de nitroglicerina disminuye el efecto trombolítico del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA). Los niveles plasmáticos de t-PA se reducen cuando se administra conjuntamente con nitroglicerina. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes que reciben RECTIV durante la terapia con t-PA.

Heparina

Aunque se ha informado una interacción entre la heparina intravenosa y la nitroglicerina intravenosa (lo que resulta en una disminución del efecto anticoagulante de la heparina), los datos no son consistentes. Si los pacientes van a recibir heparina intravenosa y nitroglicerina al mismo tiempo, se debe controlar el estado de anticoagulación del paciente.

Ergotamina

La administración oral de nitroglicerina disminuye notablemente el metabolismo de primer paso de la dihidroergotamina y, en consecuencia, aumenta su biodisponibilidad oral. Se sabe que la ergotamina precipita la angina de pecho.

Alcohol

Se ha demostrado que los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina son aditivos a los efectos observados con el alcohol

Benzocaina

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las interacciones con otros medicamentos son mínimas debido a que la benzocaína se absorbe mal, si bien los inhibidores de colinesterasa pueden disminuir su metabolismo. Los anestésicos locales de tipo éster tales como benzocaína se metabolizan a ácido paraaminobenzoico, PABA. El ácido paraaminobenzoico, PABA, a su vez, antagoniza los efectos de las sulfonamidas. Por lo tanto, la benzocaína no debería utilizarse en pacientes que tratados con sulfonamidas. Sin embargo, debido a la limitada absorción sistémica de benzocaína después de la administración tópica, la importancia clínica de esta interacción es poco probable

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

1 Aplicación cada 12 horas en pacientes mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2018014017 expedido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.4.5 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, puesto que el interesado no allega estudios con la asociación de los tres principios activos que muestre ventajas sobre la asociación aceptada en normas farmacológicas en las indicaciones solicitadas.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BROXIUM

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494 / 20181228079
Fecha : 06/11/2018
Interesado : Novamed S.A.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada cápsula contiene 22,5 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 microgramos de tiotropio.

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

Indicaciones:

Como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias:

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario. El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día. Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. Otra población especial: Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Poco
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Poco frecuente
Epistaxis	Poco frecuente
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Poco frecuente
Gingivitis	Poco frecuente
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u>	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema Reacción anafiláctica	Rara
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Disuria	Poco frecuente
Retención de orina	-

Interacciones:

El bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC. El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Inhalada por vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos de 18 años de edad y mayores: Inhalación del contenido de una cápsula una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio. Las cápsulas de tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador.

Poblaciones especiales Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica: tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011858 emitido mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.6 con el fin de solicitar la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Tiotropio 13 µg fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. España frente al producto de la referencia Spiriva® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo; a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio; o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (*New York Heart Association* (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de bromuro de tiotropio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usarlo durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con bromuro de tiotropio debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con tiotropio para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y grupo etario:

Adolescentes mayores de 18 años y adultos:

La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora.

No debe superarse la dosis recomendada.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse.

El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales:

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal leve pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica:

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante en población pediátrica para la indicación de EPOC

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con Fibrosis quística. No se dispone de datos.

Vía de administración:

Vía inhalatoria.

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Deshidratación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Alteraciones del gusto	Poco frecuente
Insomnio	Rara
Trastornos oculares	
Visión borrosa	Poco frecuente
Glaucoma	Rara

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Aumento de la presión intraocular	Rara
Trastornos cardiacos	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara
Taquicardia	Rara
Palpitaciones	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Rara
Epistaxis	Rara
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida

Acta No. 13 de 2019 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

**Trastornos musculoesqueléticos y
del tejido conjuntivo**

Tumefacción de las articulaciones **No conocida**

Trastornos renales y urinarios

Disuria **Poco frecuente**

Retención de orina **Poco frecuente**

Infección del tracto urinario **Rara**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10

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

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6.2. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277 / 20181216138
Fecha : 22/10/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Indicaciones:

Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias:

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Vía de administración:

Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephir, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009632 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Neumotropio 13 µg de Tiotropio fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. España frente al producto de la referencia Spiriva® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Por tanto, la Sala recomienda aprobar la información para el producto de la referencia:

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo; a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio; o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (*New York Heart Association* (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente

Acta No. 13 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de bromuro de tiotropio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usarlo durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con bromuro de tiotropio debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con tiotropio para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y grupo etario:

Adolescentes mayores de 18 años y adultos:

La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora.

No debe superarse la dosis recomendada.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse.

El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler.

Poblaciones especiales:

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal leve pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica:

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante en población pediátrica para la indicación de EPOC

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con Fibrosis quística. No se dispone de datos.

Vía de administración:

Vía inhalatoria.

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Deshidratación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Alteraciones del gusto	Poco frecuente
Insomnio	Rara
Trastornos oculares	
Visión borrosa	Poco frecuente
Glaucoma	Rara
Aumento de la presión intraocular	Rara

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos cardiacos	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara
Taquicardia	Rara
Palpitaciones	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Rara
Epistaxis	Rara
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**Trastornos musculoesqueléticos y
del tejido conjuntivo**

Tumefacción de las articulaciones **No conocida**

Trastornos renales y urinarios

Disuria **Poco frecuente**

Retención de orina **Poco frecuente**

Infección del tracto urinario **Rara**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10

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

**3.1.6.3. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48mg
BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32mg**

Expediente : 20153711
Radicado : 20181226859
Fecha : 02/11/2018

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:

Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:

Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes.
Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Sincope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Interacciones:

Basados en datos de estudios "in vitro" indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoaminoxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. TIOTROPIO

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494 / 20181231974
Fecha : 13/11/2018
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada capsula contiene 15.6mcg de bromuro de tiotropio equivalente a 13mcg de tiotropio

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011858 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de 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. 25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Tiotropio 13 µg fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. España frente al producto de la referencia Spiriva® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. PROPOFOL 1% PROPOFOL 1% MCT PROPOFOL 1% MCT/LCT

Expediente : 20026869 / 20017881 / 20026858
Radicado : 20181264580 / 20181264584 / 20181264586
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Fresenius Kabi Austria GMBH

Composición: Cada frasco por 20 mL contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: emulsión inyectable

Indicaciones:

Anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes. Advertencia: no se recomienda para inducción de anestesia en niños menores de dos años.

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 grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 02

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en “bolus”.

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de mas de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (vease Advertencias y precauciones especiales).

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (véase la sección Contraindicaciones).

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de “bolus” de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración
Para uso intravenoso.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.

Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1% MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

Nuevo grupo etario

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se utiliza para:

- Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.

Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente. El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiacepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta (Ver la sección de Posología y método de administración). Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepileptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.

Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiacepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión 02**

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en “bolus”.

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de mas de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con las tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidado intensivos de pacientes de 16 años o menores.

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de “bolus” de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración **Para uso intravenoso.**

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.

Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1% MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

Nuevo grupo etario

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se utiliza para:

- **Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.**
- **Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.**
- **Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos.

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.

Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilepticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilepticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta. Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epileptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepileptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epileptico, la administración de propofol en pacientes epilepticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso de otros medicamentos:

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.

Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiacepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol

3.1.9.2. FORXIGA 10 MG

Expediente : 20067183
Radicado : 20181119524 / 20191027887
Fecha : 15/02/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.3 mg de Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato, equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.- insuficiencia renal severa- menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una $\text{tfge} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ persistente calculada con la fórmula mdrd o una $\text{depr} < 60 \text{ ml/min}$ persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (eret).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{tfge} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ calculada con la fórmula mdrd o $\text{depr} = 30 \text{ ml/min}$ calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (eret), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018015625 emitido mediante Acta No. 32 de 2018, numeral 3.1.9.2., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Doc ID-004001475 Versión 1.0
- Información para Prescribir Clave 2-2019

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o adicionada al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), un agonista del receptor GLP-1 (exenatida de liberación prolongada), cuando se inicia concomitantemente con FORXIGA® (con metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una terapia dual de metformina + insulina o una triple terapia de metformina + sulfonilurea + insulina) Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Tratamiento combinado inicial

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de FORXIGA® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (véase el apartado 5.2).

Pacientes niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad (véase el apartado 5.1). Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min),

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2).

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal). Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 years)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles (ver sección 4.8).

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8).

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver las secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que con el fin de dar claridad en la parte de precauciones y advertencias en cuanto al uso del medicamento de acuerdo con la tasa de filtración glomerular, teniendo en cuenta que aparece como contradictorio el hecho de recomendar el no uso del medicamento con $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}$ debido a una mayor presentación de efectos adversos relacionados con aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo, y despues agregar otras tasas de filtración glomerular en precauciones se recomienda establecer un solo grupo de no uso del medicamento, el cual sera a partir de 60 ml/min o menos.

Las precauciones y advertencias, deben quedar únicamente así:

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}$), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse Forxiga en pacientes con una $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}$.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- **Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante**
- **Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica**
- **Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.**

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 years)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia (cuando no se tolera o está contraindicada metformina) o adicionada al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), un agonista del receptor GLP-1 (exenatida de liberación prolongada), cuando se inicia concomitantemente con FORXIGA® (con metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una terapia dual de metformina + insulina o una triple terapia de metformina + sulfonilurea + insulina) Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de FORXIGA® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min.

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.1.9.3. TIAPRIDAL 100 MG TABLETAS (COMPRIMIDOS) PRINCIPIO ACTIVO: TIAPRIDA

Radicado : 20181252149

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología para el producto de la referencia, la cual solicitan su modificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con información clínica la posología, el uso en pediatría, adultos y poblaciones especiales.

3.1.9.4. BUSCAPINA COMPOSITUM NF

Expediente : 36345
Radicado : 2017159236 / 20191015351
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Butilbromuro de hioscina 10 mg y Acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Analgesico, Antiespasmodico.

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 Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información para el prescriptor, Versión: información para prescribir versión 0061-06 de Enero 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2018012917 del 26 de Octubre de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, posología, interacciones y reacciones adversas.**
- **Información para el prescriptor, Versión: información para prescribir versión 0061-06 de Enero 2019.**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los componentes.

Megacolon.

Miastenia gravis.

Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.

Íleo paralítico u obstructivo.

Insuficiencia hepatocelular grave (Child - Pugh C)

Taquicardia y taquiarritmia.

Glaucoma de ángulo cerrado no tratado.

Retención urinaria debido a una patología uretro-prostática u obstrucción en la salida de la vejiga, por ejemplo, hipertrofia prostática.

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto el uso del producto está contraindicado.

Nuevas precauciones y advertencias:

En caso de dolor abdominal intenso, no explicado que persiste o empeora, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las deposiciones, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, deberá buscarse inmediatamente ayuda médica. Para evitar una sobredosis, asegúrese de que cualquier otro medicamento tomado al mismo tiempo no contenga paracetamol, uno de los componentes activos de Buscapina® Compositum NF.

Adminístrese con precaución a pacientes con:

- **Deficiencias de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.**
- **Disfunción hepática (p.ej. por alcoholismo o hepatitis).**
- **Función renal disminuida.**

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síndrome de Gilbert.
- Insuficiencia hepatocelular grave (Child - Pugh A/B).

En tales casos, Buscapina® Compositum NF sólo debe utilizarse bajo supervisión médica y, si es necesario, reducir la dosis o los intervalos entre las administraciones.

El hemograma y las funciones renal y hepática deberán controlarse después de un uso prolongado.

El uso amplio de analgésicos, especialmente en dosis altas, puede provocar dolores de cabeza que no deben ser tratados con dosis más altas del medicamento.

Reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, shock anafiláctico) son muy infrecuentes. Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de Buscapina® Compositum NF.

La interrupción brusca de analgésicos después de un uso prolongado en dosis altas puede provocar síntomas de abstinencia (por ejemplo, dolor de cabeza, cansancio, nerviosismo), que normalmente se resuelven en pocos días. La reingesta de analgésicos para disminuir los síntomas de abstinencia debe depender de asesoramiento médico.

Buscapina® Compositum NF no debe ser tomado por más de 3 días a menos que lo indique un médico. Si el dolor persiste o empeora, si aparecen nuevos síntomas, o si el enrojecimiento o la hinchazón continúan un médico debe ser consultado ya que estos pueden ser síntomas de una enfermedad grave.

Debido al riesgo potencial de complicaciones anticolinérgicas también debe utilizarse con precaución en pacientes propensos a glaucoma de ángulo estrecho, así como en pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o urinarias y en los pacientes proclives a presentar una taquiarritmia. En caso de sobredosis con el medicamento, existe un riesgo de daño hepático y renal grave debido al paracetamol.

Buscapina® Compositum NF comprimidos recubiertos contienen 4,32 mg de sodio cada uno, lo que equivale a un total de 25,92 mg de sodio por cada dosis

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diaria máxima recomendada. Esto debe ser tomado en consideración en el caso de pacientes que tengan una dieta con contenido de sodio controlado.

Fertilidad, Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos adecuados sobre el uso de Buscapina® compositum NF durante el embarazo. La larga experiencia con las sustancias de forma individual no ha mostrado ninguna evidencia de efectos adversos durante el embarazo humano.

Después del uso de butilbromuro de hioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos.

Durante el embarazo los datos posibles acerca de la sobredosis de paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones. Los estudios de reproducción para investigar el uso oral no mostraron signos que sugieran toxicidad para el feto. En condiciones normales de uso, el paracetamol puede utilizarse durante el embarazo tras un cuidadoso examen de la relación riesgo-beneficio.

Durante el embarazo, el paracetamol no debe tomarse durante períodos prolongados, en dosis altas, o en combinación con otros medicamentos hasta que la seguridad no haya sido confirmada en estos casos. Por lo tanto, Buscapina® Compositum NF no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia: La seguridad de butilbromuro hioscina durante la lactancia no se ha establecido aún. Sin embargo no han sido reportados efectos adversos sobre el recién nacido. El paracetamol pasa a la leche materna, pero no resulta probable que afecte al niño cuando se utiliza dosis terapéuticas.

Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la fertilidad humana.

Efectos sobre la habilidad para conducir y operar máquinas:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Hioscina Butil Bromuro puede producir efectos adversos tales como confusión, visión borrosa por parálisis de la acomodación, somnolencia, etc., que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

Nueva posología:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido recubierto cada 6 horas. Los comprimidos no se deben masticar sino deben tragarse íntegros con una cantidad suficiente de agua.

La dosis total diaria no debe exceder los 6 comprimidos.

Buscapina® Compositum NF no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.

Nuevas interacciones:

Es posible que dosis de acetaminofén, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran conjuntamente con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.

Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre acetaminofén y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de acetaminofén a largo plazo a pacientes tratados con anticoagulantes sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.

El uso concomitante de acetaminofén y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ellos, la Buscapina Compositum NF sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ingesta de probenecid inhibe la unión del paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, quinidina, amantadina y la disopiramida y los anticolinérgicos (por ejemplo, el tiotropio, ipratropio) puede ser intensificado por Buscapina® Compositum NF.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicardizantes de los beta-adrenérgicos pueden aumentarse por Buscapina® Compositum NF.

Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida, conduce a un aumento en la tasa de absorción de paracetamol.

Nuevas reacciones adversas:

Debido al contenido de butilbromuro de hioscina en Buscapina compositum, muchos de los efectos indeseables conocidos se deben a las propiedades anticolinérgicas del N-Butilbromuro de Hioscina. Estos efectos anticolinérgicos son generalmente leves y autolimitados. Las frecuencias de los efectos secundarios se basan en las siguientes categorías: Muy frecuentes: $>1/10$. Común: $>1/100$ a $<1/10$ Poco frecuentes: $>1/1,000$ a $<1/100$ Raras: $>1/10,000$ a $<1/1,000$ Muy raros: $<1/10,000$ Desconocido: la frecuencia no puede estimarse según los datos disponibles

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

Desconocido: Pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia.

Desórdenes del sistema inmune, la piel y el tejido celular subcutáneo: Poco frecuentes: reacciones cutáneas, Sudoración anormal, prurito, piel seca (inhibición de sudor.) En raras ocasiones: caída de la presión arterial, eritema. Muy raras: reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Se ha reportado pustulosis exantemática aguda generalizada aguda con el uso de acetaminofén (paracetamol.) Desconocido: shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, colapso circulatorio, angioedema, erupción medicamentosa, disnea, rash, urticaria, exantema, eritema, disminución de la presión arterial incluyendo shock.

Desórdenes cardiovasculares: Poco frecuentes: mareos, cansancio. En raras ocasiones: Taquicardia.

Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales: Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial, asma debido a analgésicos o alergia).

Desórdenes gastrointestinales: Poco frecuentes: Boca seca (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

Desórdenes hepatobiliares:

Desconocido: aumento de transaminasas hepáticas.

Desórdenes renales y urinarios: Rara: Trastornos de la micción. Desconocido: Retención urinaria. **Desórdenes oculares:** Muy raros: trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía; Ataques agudos de glaucoma.



3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. ÁCIDO CÓLICO CÁPSULAS 50 y 250 mg

Radicado : 20181248072/20191058274
Fecha : 04/12/2018, 29/03/2019
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado aporta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información en calidad de respuesta a los requerimientos para el análisis de la inclusión del medicamento Ácido Cólico capsulas 50mg y 250mg dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) solicitud incluida en la evaluación farmacológica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos emitió concepto de inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles en el Acta No. 11 de 2019 SEM, numeral 3.1.12.8.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. RASAGILINA MESILATO EQUIVALENTE A RASAGILINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo rasagilina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada tableta contiene rasagilina mesilato equivalente a 0.5 mg de rasagilina.
- Cada tableta contiene rasagilina mesilato equivalente a 1 mg de rasagilina.

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno e inhibidores de la MAO (IMAO), incluidos otros inhibidores selectivos de la MAO-B, debido al riesgo de síndrome de serotonina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de RASAGILINA y el inicio del tratamiento con estos medicamentos.
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con la hierba de San Juan y con ciclobenzaprina.
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con dextrometorfano debido al riesgo de episodio de psicosis o comportamiento extraño.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones:

Quedarse dormido durante las actividades de la vida diaria y la somnolencia:

Los pacientes que reciben tratamiento con rasagilina y otros agentes dopaminérgicos informaron que se quedaron dormidos repentinamente mientras se dedicaban a las actividades de la vida diaria, incluido el manejo de un vehículo motorizado, por lo cual pueden ocurrir accidentes. Aunque algunos de los pacientes informaron somnolencia mientras tomaban el medicamento, otros percibieron que no tenían signos de advertencia o alerta previos, como somnolencia excesiva.

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre los casos notificados de inicio repentino del sueño, teniendo en cuenta que estos eventos no se limitan al inicio de la terapia. También se debe advertir a los pacientes que la aparición repentina de sueño ha ocurrido sin signos de advertencia. Si se produce

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



somnolencia o el sueño repentino, los pacientes deben comunicarse con su médico inmediatamente.

Hasta que se disponga de más información sobre el manejo de este evento adverso grave e impredecible, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan o realicen otras actividades en las que el estado de alerta disminuido pueda poner a ellos mismos y a otros en riesgo de lesiones graves o muerte (por ejemplo, máquinas en funcionamiento).

Síndrome de la serotonina y antidepresivos:

Se ha reportado toxicidad grave en el SNC asociada con hiperpirexia y muerte con el tratamiento combinado de un antidepresivo (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antidepresivos triazolopiridinos) y los IMAO no selectivos, incluidos los IMAO reversibles, la moclobemida o los inhibidores selectivos de la MAO-B, la selegilina y la rasagilina (mesilato de rasagilina). Estas reacciones adversas a menudo se describen como "síndrome de la serotonina", una condición potencialmente grave que puede causar la muerte. Los síntomas del síndrome de serotonina incluyen cambios en el estado mental y cognitivo / conductual (por ejemplo, confusión, hipomanía, alucinaciones, agitación, delirio, cefalea y coma), efectos autonómicos (síncope, escalofríos, sudoración, fiebre alta / hipertermia, hipertensión), hipotensión, taquicardia, náuseas, diarrea y efectos somáticos (p. ej., rigidez muscular, mioclonos, contracciones musculares, hiperreflexia manifestada por clonus y temblor). En el período posterior a la comercialización, el síndrome de serotonina, incluidos los casos potencialmente mortales, se han notificado en pacientes tratados con antidepresivos concomitantemente con rasagilina.

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de rasagilina y el inicio del tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN. De manera similar, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN antes de comenzar con la rasagilina. Debido a la

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



larga vida media de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir al menos cinco semanas (quizás más tiempo, especialmente si la fluoxetina se ha prescrito de forma crónica y / o en dosis más altas) entre la suspensión de la fluoxetina y el inicio del mesilato de rasagilina.

Ciprofloxacina y otros inhibidores de CYP1A2:

Las concentraciones plasmáticas de rasagilina pueden aumentar hasta 2 veces en pacientes que utilizan ciprofloxacina concomitante y otros inhibidores de CYP1A2.

Deterioro hepático:

Debe tenerse especial precaución 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 la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Insuficiencia renal:

No se dispone de datos concluyentes para pacientes con insuficiencia renal. Como la rasagilina no conjugada no se excreta por el riñón, el medicamento se puede administrar a las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal leve. Rasagilina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hipertensión e interacción tiramina / rasagilina:

La exacerbación de la hipertensión puede ocurrir durante el tratamiento con rasagilina. El ajuste de la medicación puede ser necesario si se mantiene la elevación de la presión arterial. Monitoree a los pacientes al inicio o al aumento de la dosis de rasagilina en busca de hipertensión de inicio reciente o hipertensión que no esté adecuadamente controlada.

No se requiere restricción de tiramina en la dieta durante el tratamiento con las dosis recomendadas de rasagilina. Sin embargo, ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina que

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



podrían causar hipertensión grave debido a la interacción de la tiramina (incluidos varios síndromes clínicos denominados urgencia o crisis hipertensiva) en pacientes que toman el medicamento, incluso a las dosis recomendadas debido a una mayor sensibilidad. Se debe recomendar a los pacientes que eviten los alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de rasagilina debido a la posibilidad de grandes aumentos de la presión arterial, incluidos los síndromes clínicos denominados urgencia hipertensiva, crisis o emergencia. No hubo casos de crisis hipertensiva en el programa de desarrollo clínico asociado con 1 mg de tratamiento diario con rasagilina, en el que la mayoría de los pacientes no siguieron la restricción de tiramina en la dieta.

Melanoma:

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (2 a aproximadamente 6 veces más alto) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro si el aumento en el riesgo observado se debió a la enfermedad de Parkinson u otros factores, como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se recomienda a los pacientes y a los proveedores que vigilen los melanomas con frecuencia y de forma regular cuando utilicen rasagilina.

Disquinesia por tratamiento con levodopa:

Cuando se usa como un complemento levodopa, rasagilina puede potenciar los efectos secundarios dopaminérgicos y exacerbar la disquinesia preexistente (se produjo discinesia emergente al tratamiento en aproximadamente el 18% de los pacientes tratados con 0,5 mg o 1 mg de rasagilina como complemento de la levodopa y el 10% de los pacientes quienes recibieron placebo como complemento de la levodopa). Disminuir la dosis de levodopa puede mejorar este efecto secundario.

Hipotensión ortostática y síncope

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se usó como monoterapia, se notificó hipotensión ortostática (postural) en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. En el ensayo de monoterapia, la hipotensión ortostática no dio lugar a la interrupción del fármaco y la retirada prematura en los pacientes tratados con rasagilina o los pacientes tratados con placebo.

Cuando se utilizó como complemento de la levodopa, se notificó hipotensión ortostática en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de rasagilina, el 9% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y el 3% de los pacientes tratados con placebo. La hipotensión ortostática provocó la interrupción del fármaco y el retiro prematuro de los ensayos clínicos en un paciente (0,7%) tratado con rasagilina 1 mg / día, ningún paciente tratado con rasagilina 0,5 mg / día y ningún paciente tratado con placebo fueron retirados.

Los datos de ensayos clínicos sugieren que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los primeros dos meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Alucinaciones:

En el estudio de monoterapia, las alucinaciones se informaron como un evento adverso en el 1,3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en el 0,7% de los pacientes tratados con placebo. En el ensayo de monoterapia, las alucinaciones provocaron la interrupción del fármaco y el retiro prematuro de los ensayos clínicos en el 1,3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Cuando se usó como un complemento de la levodopa, las alucinaciones se informaron como un evento adverso en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con 0,5 mg / día, el 4% de los pacientes tratados con rasagilina 1 mg / día y el 3% de los pacientes tratados con placebo. Las alucinaciones provocaron la interrupción del fármaco y la retirada prematura de los ensayos clínicos en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con 0,5 mg / día o 1 mg / día y ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los informes posteriores a la comercialización indican que los pacientes pueden experimentar empeoramiento del estado mental y cambios de conducta, que pueden ser graves, incluido un comportamiento similar al psicótico durante el tratamiento con rasagilina o después de comenzar o aumentar la dosis de rasagilina. Otros medicamentos recetados para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden tener efectos similares en el pensamiento y el comportamiento. Este pensamiento y comportamiento anormales pueden consistir en una o más de una variedad de manifestaciones que incluyen ideación paranoica, delirios, alucinaciones, confusión, comportamiento psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirio.

Control de impulso / comportamientos compulsivos:

Se debe recomendar a los pacientes y cuidadores que sigan las instrucciones de dosificación proporcionadas por el médico. Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para el desarrollo de trastornos de control de impulsos. Se debe informar a los pacientes y cuidadores que se han presentado síntomas de comportamiento asociados a trastornos de control de impulsos, como juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compras compulsivas o consumo de comidas compulsivo en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo rasagilina. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos pidan específicamente a los pacientes y cuidadores que identifiquen nuevos patrones de comportamiento. Se recomienda la revisión del tratamiento si se desarrollan tales síntomas. Estos síntomas generalmente fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Poblaciones especiales

Uso en el embarazo

Los estudios reproductivos realizados con rasagilina en animales no revelaron ningún efecto negativo a dosis mucho más altas que las utilizadas en los estudios clínicos. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de rasagilina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

Los datos experimentales indicaron que la rasagilina inhibe la secreción de prolactina y, por lo tanto, puede inhibir la lactancia. No se sabe si la rasagilina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra mesilato de rasagilina a una mujer lactante.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia del mesilato de rasagilina en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

Aproximadamente la mitad de los pacientes en ensayos clínicos tenían 65 años o más. No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad de los pacientes geriátricos y no geriátricos.

Dosificación y grupo etario:

Adultos, mayores de 18 años.

Dosis: 1 mg una vez al día con o sin Levodopa.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no deben exceder una dosis de 0,5 mg una vez al día.

Vía de administración: Vía oral

Interacciones:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Meperidina

Se han precipitado reacciones graves, a veces fatales, con el uso concomitante de meperidina e inhibidores de la MAO, incluidos los inhibidores selectivos de la MAO-B.

Dextrometorfano

El uso concomitante de Rasagilina y dextrometorfano no se permitió en los estudios clínicos.

Se ha informado que la combinación de inhibidores de la MAO y dextrometorfano causa breves episodios de psicosis o comportamiento extraño. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibitoria de la MAO de rasagilina, el dextrometorfano está contraindicado.

Inhibidores de MAO

El uso de Rasagilina está contraindicado con otros inhibidores de la MAO debido al aumento del riesgo de inhibición no selectiva de la MAO que puede provocar una crisis hipertensiva.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de Rasagilina y medicamentos simpaticomiméticos no se permitió en los estudios clínicos. Las reacciones hipertensivas graves han seguido la administración de simpaticomiméticos e inhibidores de la MAO no selectivos. Se ha informado crisis hipertensiva en pacientes que toman la dosis recomendada de rasagilina y medicamentos simpaticomiméticos. Se ha notificado hipertensión grave en pacientes que tomaron la dosis recomendada de Rasagilina y gotas oftálmicas que contienen medicamentos simpaticomiméticos.

Debido a que Rasagilina es un IMAO selectivo, no se esperan reacciones hipertensivas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Sin embargo, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos que contienen efedrina o pseudoefedrina

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antidepresivos

No se recomienda el uso concomitante de Rasagilina con una de las muchas clases de antidepresivos (por ejemplo, ISRS, IRSN, triazolopiridina, tricíclicos o tetracíclicos). El uso concomitante de los inhibidores de la MAO está contraindicado.

Ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2

Las concentraciones plasmáticas de rasagilina pueden aumentar hasta 2 veces en pacientes que usan ciprofloxacina concomitante y otros inhibidores de CYP1A2. Esto podría resultar en un aumento de los eventos adversos.

Antagonistas dopaminérgicos

Es posible que los antagonistas de la dopamina, como los antipsicóticos o la metoclopramida, puedan disminuir la eficacia de rasagilina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad.

En estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron:

- a) cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia;
- b) disquinesia, hipotensión ortostática, caída, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y sequedad en la boca junto con el tratamiento con levodopa;
- c) Dolor musculoesquelético, como dolor de espalda y cuello, y artralgia en ambos regímenes.

Estas reacciones adversas no se asociaron con una tasa elevada de interrupción del fármaco.

Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran a continuación en las Tablas 1 y 2 por clase de órgano del sistema y frecuencia utilizando las siguientes convenciones: muy comunes ($\geq 1 / 10$), comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco comunes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$), muy raro ($< 1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Monoterapia

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo, en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día.

Infecciones e infestaciones

Comunes: *influenza*

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Comunes: carcinoma de piel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Comunes: alergia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco comunes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Comunes: *depresión*, alucinaciones.

Desconocido: Trastornos del control de impulsos

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: *cefalea*

Poco comunes: accidente cerebrovascular

Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS)

Trastornos oculares

Comunes: *conjuntivitis*

Trastornos del oído y del laberinto

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comunes: vértigo

Trastornos cardíacos

Comunes: angina de pecho

Poco comunes: infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Desconocido: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: rinitis

Trastornos gastrointestinales

Comunes: flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: dermatitis

Poco comunes: rash vesiculoampoloso

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis.

Trastornos renales y urinarios

Comunes: urgencia miccional

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Comunes: fiebre, malestar.

Terapia coadyuvante

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Poco comunes: melanoma cutáneo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Comunes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Comunes: alucinaciones, sueños anormales

Poco comunes: confusión

Desconocido: Trastornos del control de impulsos

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy comunes: disquinesia

Comunes: distonia, síndrome del túnel carpiano, trastorno del equilibrio

Poco comunes: accidente cerebrovascular

Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS).

Trastornos cardíacos

Poco comunes: angina de pecho

Trastornos vasculares

Comunes: hipotensión ortostática

Desconocido: Hipertensión

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: artralgia, dolor cervical

Exploraciones complementarias

Comunes: disminución de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión ortostática

En estudios ciegos controlados con placebo, se notificó hipotensión ortostática grave en un sujeto (0,3%) en el brazo de rasagilina (estudios adjuntos), ninguno en el brazo de placebo.

Los datos de ensayos clínicos sugieren además que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Hipertensión

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La rasagilina inhibe selectivamente la MAO-B y no se asocia con un aumento de la sensibilidad a la tiramina a la dosis indicada (1 mg / día). En estudios ciegos controlados con placebo (monoterapia y adyuvante) no se informó hipertensión grave en ningún sujeto en el brazo de rasagilina. En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de hipertensión arterial, incluidos casos poco frecuentes de crisis hipertensiva asociados con la ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina en pacientes que tomaban rasagilina. En el período posterior a la comercialización, hubo un caso de presión arterial elevada en un paciente que usaba el hidrocloruro de tetrahidrozolina vasoconstrictor oftálmico mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de impulsos

Un caso de hipersexualidad se informó en un estudio de monoterapia controlado con placebo. Durante la exposición posterior a la comercialización, se informó de lo siguiente con frecuencia desconocida: compulsiones, compras compulsivas, dermatilomanía, síndrome de desregulación de la dopamina, trastorno de control de impulsos, comportamiento impulsivo, cleptomanía, robo, pensamientos obsesivos, trastorno obsesivo-compulsivo, estereotipia, apuestas, apuestas patológicas, aumento de la libido, hipersexualidad, trastorno psicosexual, comportamiento sexual inapropiado.

Sueño excesivo durante el día y episodios de inicio repentino del sueño

La somnolencia diaria excesiva (hipersomnia, letargo, sedación, ataques del sueño, somnolencia, inicio repentino del sueño) puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos. Se ha informado un patrón similar de somnolencia diaria excesiva después de la comercialización con rasagilina.

Se han notificado casos de pacientes tratados con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos, que se quedan dormidos mientras realizan actividades de la vida diaria. Aunque muchos de estos pacientes informaron somnolencia mientras tomaban rasagilina con otros medicamentos dopaminérgicos, algunos percibieron que no tenían signos de advertencia, como somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta inmediatamente antes

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del evento. Algunos de estos eventos se informaron más de un año después del inicio del tratamiento.

Alucinaciones

La enfermedad de Parkinson se asocia con síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia posterior a la comercialización, estos síntomas también se han observado en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con rasagilina.

Síndrome de serotonina

Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero en los ensayos de rasagilina se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina ≤ 50 mg / diario, trazodona ≤ 100 mg / diario, citalopram ≤ 20 mg / diario, sertralina ≤ 100 mg / diario, y paroxetina ≤ 30 mg / diario.

Los pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno han reportado casos de síndrome de serotonina potencialmente mortal asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia, metadona o propoxifeno concomitantemente con rasagilina (período post-comercialización).

Melanoma maligno

La incidencia de melanoma de piel en estudios clínicos controlados con placebo fue de 2/380 (0,5%) en rasagilina 1 mg como adyacente al grupo de tratamiento con levodopa frente a 1/388 (0,3%) de incidencia en el grupo de placebo. Se notificaron casos adicionales de melanoma maligno durante el período posterior a la comercialización. Estos casos fueron considerados graves en todos los informes.

Condición de venta: Con formula facultativa

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.2. FOSCARNET

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Foscarnet en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada ml de solución inyectable contiene: 24 mg de Foscarnet.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Foscarnet está indicado en:

- Tratamiento de inducción y mantenimiento en la retinitis por CMV (citomegalovirus) en pacientes con infección por VIH.
- Tratamiento de las infecciones por CMV (citomegalovirus) asociadas a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior.
- Tratamiento de infecciones mucocutáneas por el virus del herpes simple (VHS) en pacientes inmunosuprimidos que no responden al tratamiento con aciclovir.

El diagnóstico de la falta de respuesta a aciclovir puede establecerse clínicamente comprobando la falta de respuesta a un tratamiento con aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg tres veces al día) durante 10 días o mediante ensayo *in vitro*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Foscarnet debe ser utilizado con precaución en pacientes con función renal reducida. Puesto que en cualquier momento de la administración de Foscarnet puede producirse una insuficiencia de la función renal, debe controlarse la creatinina sérica cada dos días durante la terapia de inducción y una vez a la semana durante la terapia de mantenimiento, llevándose a cabo los ajustes apropiados de la dosis según la función renal. Se debe mantener una hidratación adecuada en todos los pacientes. Se recomienda administrar 750–1000 ml de SSN o solución de dextrosa al 5% antes de la primera infusión de Foscarnet para establecer la diuresis. Con las infusiones posteriores, deben administrarse 750–1000 ml de líquidos con 90–120 mg / kg de Foscarnet, y 500 ml con 40–60 mg / kg de Foscarnet. Deberá supervisarse de cerca la función renal de los pacientes con enfermedades renales o que reciban un tratamiento simultáneo con otros medicamentos nefrotóxicos. Las elevaciones en la creatinina sérica suelen ser, pero no siempre, reversibles después de la interrupción o el ajuste de la dosis de Foscarnet. Los datos de seguridad y eficacia para pacientes con niveles basales de creatinina sérica superiores a 2,8 mg / dL o con una depuración de creatinina medido a las 24 horas <50 ml / min son limitados.

Foscarnet se ha asociado con cambios en los electrolitos séricos que incluyen hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. Debido a la tendencia de Foscarnet a quelar iones metálicos bivalentes, como el calcio, la administración de Foscarnet puede asociarse con una brusca reducción del calcio sérico ionizado proporcional a la velocidad de perfusión de Foscarnet, que puede no reflejarse en los niveles de calcio sérico total. Se debe recomendar a los pacientes que informen los síntomas de calcio ionizado bajo, como hormigueo perioral, entumecimiento en las extremidades y parestesias. Se recomienda precaución y un manejo cuidadoso de los electrolitos séricos en pacientes con niveles alterados de calcio u otros electrolitos antes del tratamiento y especialmente en aquellos con anomalías neurológicas o cardíacas y en aquellos que reciben otros medicamentos que se sabe influyen en los minerales y electrolitos. Se deberán valorar los electrolitos, especialmente calcio y magnesio, antes y durante el tratamiento con Foscarnet y corregir sus deficiencias.

Se ha asociado Foscarnet con casos de prolongación del intervalo QT y más raramente con casos de torsade de pointes. Deberá realizarse una monitorización cuidadosa con EKG y medición de electrolitos previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Foscarnet, en aquellos pacientes con

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongación de los intervalos de conducción cardíaca conocida, especialmente QTc, de los pacientes con alteraciones electrolíticas significativas (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, además de pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva o que estén tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, debido al aumento del riesgo de padecer arritmia ventricular. Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier síntoma cardíaco.

Foscarnet se deposita en dientes, huesos y cartílagos. Los resultados de los estudios muestran que el depósito es mayor en animales jóvenes. La seguridad de Foscarnet y su efecto sobre el desarrollo del esqueleto no ha sido estudiada en niños.

Se han asociado convulsiones, relacionadas con las alteraciones en los minerales y electrolitos del plasma, con el tratamiento con Foscarnet. Se han descrito casos de estado epiléptico, e incluso, muerte. Los factores de riesgo asociados con convulsiones incluyeron función renal basal deteriorada, calcio sérico total bajo y condiciones subyacentes del SNC.

Foscarnet se elimina en altas concentraciones por la orina y puede provocar una importante irritación genital y/o ulceraciones. Para evitar irritaciones y ulceraciones se recomienda extremar la higiene personal y la limpieza de la región genital tras la micción y una adecuada hidratación.

Si los pacientes presentan parestesia en las extremidades o náuseas, se recomienda reducir la velocidad de perfusión.

En caso de estar indicados los diuréticos, se recomiendan tiazidas.

Se ha notificado anemia en el 33% y granulocitopenia en el 17% de los pacientes que recibieron Foscarnet en estudios controlados; sin embargo, solo el 1% de los estudios (2/189), fue suspendido debido a la neutropenia.

Desarrollo de resistencia: Si la administración de Foscarnet no conduce a una respuesta terapéutica o conduce a una condición peor después de una respuesta inicial, puede ser el resultado de una menor sensibilidad de los virus hacia Foscarnet. En este caso, se debería considerar la terminación de la terapia con Foscarnet y un cambio a otro producto médico adecuado.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Foscarnet para el tratamiento de otras infecciones por VHS (p. ej. retinitis, encefalitis); enfermedad congénita o neonatal; o VHS en individuos inmunocompetentes.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 0,24 milimoles (5.5 mg) de sodio por ml., lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o la cantidad es limitada, sobre el uso de Foscarnet en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes en relación a la toxicidad reproductiva. No se recomienda el uso de Foscarnet durante el embarazo.

Lactancia

No hay información suficiente sobre la secreción de Foscarnet en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado secreción de Foscarnet en la leche. No se puede excluir que haya algún riesgo para los recién nacidos/bebes. No debe tomarse Foscarnet si se está lactando.

Se deberá tomar una decisión sobre si detener la lactancia o detener/abstenerse de la terapia con Foscarnet teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el niño y las ventajas de la terapia para la mujer. Se recomienda que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a la influencia de Foscarnet sobre la fertilidad. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en los estudios con animales.

Mujeres con potencial de quedarse embarazadas/anticonceptivos para hombres y mujeres

Las mujeres capaces de tener hijos deberían utilizar métodos anticonceptivos durante la terapia con Foscarnet. Los hombres tratados con Foscarnet no deben procrear durante o hasta 6 meses después de la terapia.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Foscarnet tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la enfermedad misma y posibles reacciones adversas de Foscarnet (como mareos, somnolencia y convulsiones), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada. Se recomienda que el médico advierta al paciente al respecto y, en función de la fase de la enfermedad y de la tolerancia a la medicación, dé una recomendación para cada caso individual.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

General:

No administrar Foscarnet en infusión intravenosa rápida ni en bolo. La toxicidad de Foscarnet puede incrementarse como resultado de niveles de plasma excesivos. Se debe tener cuidado para evitar la sobredosificación no intencional controlando cuidadosamente la tasa de infusión. Por lo tanto, una bomba de infusión debe ser utilizada. La tasa de infusión no debe ser mayor a 1 mg/kg/minuto. Una dosis individualizada de Foscarnet debe calcularse en función del peso corporal (mg/kg), función renal, indicación de uso y frecuencia de dosificación.

Adultos:

- **Retinitis por CMV en pacientes con VIH**

Tratamiento de inducción: Foscarnet se administrará durante 2-3 semanas dependiendo de la respuesta clínica en forma de perfusiones intermitentes cada 8 horas a una dosis de 60 mg/kg o cada 12 horas a una dosis de 90 mg/kg en pacientes con función renal normal. La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 2 h para la dosis de 90 mg/kg o de 1 h para la dosis de 60 mg/kg.

Tratamiento de mantenimiento: En el tratamiento de mantenimiento, una vez finalizado el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV, Foscarnet se administra 7 días a la semana durante el tiempo que se considere apropiado. En los pacientes con función renal normal, la dosis se encuentra comprendida entre los 90 y 120 mg/kg, en forma de perfusión única diaria de 2 horas de duración. Se recomienda iniciar el tratamiento con 90 mg/kg. La dosis se podrá

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentar gradualmente hasta 120 mg/kg en aquellos pacientes que presenten una buena tolerancia con la dosis previa.

Los pacientes que presenten una progresión de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento podrán pasar de nuevo al tratamiento de inducción o a un tratamiento combinado de Foscarnet y ganciclovir. Una vez estabilizados, deberá establecerse el tratamiento de mantenimiento con Foscarnet o una combinación de Foscarnet y ganciclovir.

Por razones de incompatibilidad física, NO debe mezclarse Foscarnet y ganciclovir.

- **Infecciones mucocutáneas por VHS que no responden a aciclovir**

Para el tratamiento de inducción, Foscarnet se administrará en forma de perfusiones intermitentes durante 1 hora a una dosis de 40 mg/kg, cada 8 o 12 horas, en pacientes con función renal normal. La duración de cada perfusión no debe ser inferior a 1 h.

El tiempo hasta la curación depende del tamaño de la lesión inicial y el tratamiento con Foscarnet debe continuar hasta la completa reepitelización, habitualmente 2-3 semanas. La respuesta clínica a Foscarnet debe ser evidente después de una semana de tratamiento; debe reconsiderarse el tratamiento en pacientes que no responden en ese periodo de tiempo.

No se ha establecido la eficacia de la terapia de mantenimiento con Foscarnet después del tratamiento de inducción en infecciones por VHS que no responden a aciclovir. En caso de producirse una recidiva, deberá confirmarse la falta de respuesta a aciclovir.

Ajuste de dosis:

La dosis de Foscarnet debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Consulte la Tabla 1 a continuación, para conocer las dosis recomendadas y ajuste la dosis como se indica. Incluso los pacientes con creatinina sérica en el rango normal pueden requerir un ajuste de la dosis; por lo tanto, la dosis debe calcularse al inicio y, con frecuencia, posteriormente. No se recomienda el empleo de Foscarnet en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que no se ha establecido la pauta de dosis.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para utilizar esta guía de dosificación, el aclaramiento de creatinina real a las 24 horas (ml/min) se debe dividir por el peso corporal (kg), o el aclaramiento de creatinina estimado en ml/min/kg se puede calcular a partir de la creatinina sérica (mg/dL) usando la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault modificada):

Para hombre $\frac{140 - \text{edad}}{\text{creatinina} \times 72} \times 0.85 \text{ para mujeres} = \text{mL/min/kg}$

Tabla 1 Dosis de Foscarnet

Tratamiento de inducción

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	Enfermedad por retinitis por CMV (VIH) y CMV en tracto gastrointestinal (VIH)				Infección por VHS	
	60 mg/kg durante 1 hora		90 mg/kg durante al menos 2 horas		40 mg/kg durante 1 hora	
	(mg/kg)		(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	60	Cada 8 h	90	Cada 12 h	40	Cada 8 h
1,4> - >1	45	Cada 8 h	70	Cada 12 h	30	Cada 8 h
1> - >0,8	35	Cada 8 h	50	Cada 12 h	20	Cada 8 h
0,8> - >0,6	40	Cada 12 h	80	Cada 24 h	25	Cada 12 h
0,6> - >0,5	30	Cada 12 h	60	Cada 24 h	20	Cada 12 h
0,5> - >0,4	25	Cada 12 h	50	Cada 24 h	15	Cada 12 h
<0,4	No recomendado		No recomendado		No recomendado	

Tratamiento de mantenimiento

Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	90 mg/kg durante al menos 2 horas		120 mg/kg durante al menos 2 horas	
	(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	90	Cada 24 h	120	Cada 24 h
1,4> - >1	70	Cada 24 h	90	Cada 24 h
1> - >0,8	50	Cada 24 h	65	Cada 24 h
0,8> - >0,6	80	Cada 48 h	105	Cada 48 h
0,6> - >0,5	60	Cada 48 h	80	Cada 48 h

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aclaramiento de creatinina (ml/min/kg)	90 mg/kg durante al menos 2 horas		120 mg/kg durante al menos 2 horas	
	(mg/kg)		(mg/kg)	
>1,4	90	Cada 24 h	120	Cada 24 h
0,5> - >0,4	50	Cada 48 h	65	Cada 48 h
<0,4	Tratamiento no recomendado			

Hidratación

Los pacientes clínicamente deshidratados deben corregir su estado antes de comenzar el tratamiento con Foscarnet.

La toxicidad renal de Foscarnet puede reducirse mediante una adecuada hidratación del paciente. Para ello, se recomienda favorecer la diuresis mediante hidratación con 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico antes de la primera perfusión de Foscarnet y añadiendo posteriormente 0,5 - 1,0 litro de suero fisiológico a cada perfusión. En pacientes colaboradores puede utilizarse una pauta de hidratación similar aunque por vía oral.

Pacientes con alteración de la función hepática

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

Pacientes de edad avanzada

No requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Foscarnet en niños no ha sido establecida.

Forma de administración

Foscarnet debe administrarse únicamente por vía intravenosa, bien mediante un catéter venoso central o en una vena periférica. Para su administración en una vena periférica, la solución debe diluirse inmediatamente antes de su administración. La solución de Foscarnet puede administrarse sin dilución por vía venosa central.

Vía de Administración:

Intravenosa.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Puesto que Foscarnet puede afectar la función renal, se puede producir una toxicidad aditiva cuando se utilice en combinación con otros fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, amfotericina B, ciclosporina A, aciclovir, metorexato y tacrolimus. Por otro lado, dado que Foscarnet puede reducir los niveles séricos de calcio ionizado, se aconseja una extrema precaución cuando se emplea simultáneamente con otros fármacos que se sabe que, influyen en los niveles séricos de calcio, como pentamidina intravenosa. Durante el tratamiento simultáneo con Foscarnet y con pentamidina intravenosa, se ha observado insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática (signos de Trousseau y de Chvostek). Se ha descrito función renal anormal relacionada con el uso de Foscarnet en combinación con ritonavir y/o saquinavir.

Debido al mayor riesgo potencial de prolongación de QT y torsade de pointes, deberá utilizarse Foscarnet con precaución con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT, en particular con los de clase IA (por ej. quinidina) y III (por ej. amiodarona, sotalol), antiarrítmicos o fármacos neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, y ciertos macrólidos y fluoroquinolonas. Se deberá realizar un seguimiento cardíaco estricto en casos de coadministración.

No se produce interacción farmacocinética con zidovudina (AZT), ganciclovir, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) o probenecid.

Cuando están indicados los diuréticos, se recomiendan las tiazidas en lugar de los diuréticos de asa, ya que estos inhiben la secreción tubular renal y pueden afectar la eliminación de Foscarnet, lo que podría causar toxicidad.

Reacciones adversas

La mayoría de los pacientes que reciben Foscarnet están gravemente inmunocomprometidos y padecen infecciones víricas graves. El estado físico del paciente, la gravedad de la enfermedad de base, la presencia de otras infecciones y las terapias simultáneas contribuyen a los acontecimientos adversos observados durante el uso de Foscarnet.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas comunicadas con Foscarnet durante los ensayos clínicos y vigilancia postcomercialización se muestran en la tabla que aparece abajo. Se clasifican por Clase de Órgano Sistema (COS) y en orden de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tenga en cuenta que en estos ensayos clínicos no se proporcionó de manera consistente hidratación ni atención al equilibrio electrolítico; la frecuencia de algunos acontecimientos adversos será inferior si se siguen las recomendaciones actuales.

Tabla 2 Frecuencia de acontecimientos adversos

SOC	Frecuencia	Acontecimiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Granulocitopenia, anemia
	Frecuente	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
	Poco frecuente	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Sepsis
	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas), reacciones anafilactoides
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Pérdida del apetito, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
	Frecuente	Hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, hipercalcemia, deshidratación
	Poco frecuente	Acidosis
	Frecuencia no conocida	Hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Reacciones agresivas, agitación, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo
	Frecuencia no conocida	Cambios del estado mental

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	conocida	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, cefalea, parestesia
	Frecuente	Coordinación anormal, convulsiones, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, temblor.
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT en el EKG, arritmia ventricular, torsade de pointes
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, hipotensión, tromboflebitis ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Ulceración esofágica
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción
	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Urticaria, angioedema
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia
	Frecuencia no conocida	Debilidad muscular, miopatía, miositis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, falla renal aguda, disuria, poliuria, proteinuria
	Poco frecuentes	Alteración renal tubular, glomerulonefritis, síndrome nefrótico
	Frecuencia no conocida	Dolor renal, acidosis tubular renal, necrosis tubular renal, necrosis tubular aguda, nefropatía por cristales, hematuria
Trastornos del	Frecuente	Incomodidad y ulceración genital ^c

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparato reproductor y de la mama		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia
	Frecuente	Malestar general, edema, dolor en el pecho ^d , dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección
	Frecuencia no conocida	Extravasación
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Aumento de la creatinina sérica, descenso de la concentración de hemoglobina
	Frecuente	Descenso del aclaramiento renal de creatinina, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma-GT, ALT y AST séricas, aumento de la lipasa
	Poco frecuente	Aumento de la amilasa, aumento de creatina quinasa en sangre

a Se ha observado tromboflebitis en venas periféricas después de perfusión de una solución de foscarnet sin diluir.

b Se han registrado casos de erupciones vesiculoampollosas incluyendo eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, y síndrome de Stevens Johnson. En la mayoría de los casos, los pacientes estaban tomando otros medicamentos que se han asociado con necrólisis epidérmica tóxica o con el síndrome de Stevens Johnson.

c Foscarnet se secreta en altas concentraciones en la orina y puede estar asociado con una irritación y ulceración significativa en la zona genital, sobre todo después de una terapia prolongada.

d Se ha registrado dolor de pecho pasajero como parte de las reacciones a la infusión de foscarnet

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. FINASTERIDE

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la información de seguridad disponible a la fecha con

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respecto a depresión, ideación suicida, trastornos de la función sexual y síndrome postfinasteride, recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo finasteride para que se allegue información actualizada de seguridad y eficacia que permitan hacer un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica.

**3.3.2. RYTMONORM 300 MG TABLETAS
RYTMONORM 150 MG TABLETAS**

Expediente : 45821 / 45820
Radicado : 20191042863
Fecha : 08/03/2019
Interesado : Laboratorios Abbott

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los productos de la referencia, con el fin de ser exgimido de presentar dichos estudios, allegando los estudios preclínicos y clínicos y así ser tomado como producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el producto Rythmonorn de Abbott es producto de referencia en Agencia reconocida y dado que el producto de referencia en la Resolución 1124 de 2016 no se encuentra comercializado en Colombia, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto Rythmonorn de Abbott puede ser incluido junto con el producto Rythmol de Glaxo SmithKline como productos de referencia para la molécula Propafenona.

3.3.3. DUSPATALIN CÁPSULA DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 MG

Expediente : 19902103
Radicado : 20191045953
Fecha : 13/03/2019
Interesado : Laboratorios La Francol S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los productos de la referencia, con el fin de ser eximido de

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentar dichos estudios, allegando los estudios preclínicos y clínicos propios de los productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y ya que el producto Duspatalin cápsula de liberación prolongada 200 mg de Laboratorios Abbott es producto de referencia en una Agencia Sanitaria reconocida y debido a que en el Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 no se encuentra relacionado el producto de referencia para el IFA Mebeverina de Liberación prolongada, este puede ser tomado como producto de referencia para la molécula Mebeverina para un producto de liberación prolongada, dado que el interesado va a importar el producto de referencia, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no debe presentar estudios de Bioequivalencia.

3.3.4. ALCOHOL GEL

Radicado : 20191035458
Fecha : 27/02/2019
Interesado : Asepsis Products de Colombia S.A.S Proasepsis S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información de si existe una norma vigente que hable acerca de si el alcohol gel utilizado en instituciones de salud debe tener un registro INVIMA como medicamento o dispositivo médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

3.3.5. GEL PARA CUIDADO ORAL

Radicado : 20191042838
Fecha : 08/03/2019
Interesado : Baker McKenzie

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

- Si el producto Gel para el cuidado oral, es considerado en categoría de Medicamento. En caso contrario, por favor aclarar cual es la categoría de este medicamento.

En norma farmacológica 13.2.1.0.N10 se establece que las pastas dentífricas y los enjuagues bucales se registrarán como medicamentos, cuando contengan sales de flúor que superen las 1500 ppm o triclosán por encima de 1210 ppm. Este producto contiene 900 ppm, por tanto, no debe ser considerado medicamento, y en sus indicaciones de uso no está permitido la reivindicación de propiedades terapéuticas.

- Aclarar cual es el trámite o proceso que debe ser realizado y ante cual Dirección del INVIMA debe ser presentado este producto.

El producto de la referencia debe tramitarse ante la Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

3.3.6. TIBOLONA 2.5 MG + VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 1000 UI TABLETA RECUBIERTA

Radicado : 20191051129

Fecha : 20/03/2019

Interesado : Abbott

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración acerca de:

- ¿A que hace referencia un estudio clínico con suficiente casuística y a largo plazo?
- En las normas farmacológicas (21.4.2.3.N80 y 21.4.2.3.N90) mencionadas en el concepto, es claro que no se aceptan asociaciones de vitaminas con ciertas

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



categorías farmacéuticas definidas. ¿dentro de que categoría farmacéutica se involucra a la Tibolona?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que respecto a cada uno de los interrogantes lo siguiente:

- ¿A que hace referencia un estudio clínico con suficiente casuística y a largo plazo?

Rta: La Sala se permite aclarar que el concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.1., hace referencia en primer lugar, a estudios en los que se utilice el medicamento que contengan las mismas concentraciones que el preparado de la referencia. En la documentación allegada no existen estudios con los principios activos en las concentraciones solicitadas.

La suficiente casuística y largo plazo, hace referencia a que debe ser una muestra representativa de la población que permita cumplir los objetivos del estudio, es decir, debe tener un tamaño y una duración de seguimiento suficientes para tener un número de eventos para establecer diferencias de eficacia y seguridad en variables de relevancia clínica y en consecuencia permita extrapolar las conclusiones a la población representada por la muestra.

- En las normas farmacológicas (21.4.2.3.N80 y 21.4.2.3.N90) mencionadas en el concepto, es claro que no se aceptan asociaciones de vitaminas con ciertas categorías farmacéuticas definidas. ¿dentro de que categoría farmacéutica se involucra a la Tibolona?

Rta: El mecanismo de acción de la tibolona incluye actividad estrogénica, androgénica y progestagénica, según las normas farmacológicas citadas, no se aceptan asociaciones de vitaminas con estrógenos, progestágenos, entre otros.

3.3.7. FYNEXIN® GEL

Radicado : 20191054354
Fecha : 26/03/2019
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar la aplicabilidad de la información conceptuada en las Actas No. 04 de 2017 numeral 3.12.1, No. 21 de 2016 numeral 3.6.1, No. 19 de 2016 numeral 3.6 y No. 08 de 2016 numeral 3.16.9, respecto a productos que contienen en su composición ibuprofeno, a la forma farmacéutica gel.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los conceptos del Acta No. 04 de 2017 SEMPB, numeral 3.12.1, Acta No. 21 de 2016 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.6.1., Acta No. 19 de 2016 SEMPB, numeral 3.6.1 y Acta No. 08 de 2016 SEMPB, numeral 3.16.9., también aplican a las formas farmacéuticas tópicas dado que la acción implica el ingreso del principio activo al organismo y su presencia en la sangre con potenciales efectos sistémicos.

3.3.8. LISTADO DE MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPEUTICO

Radicado : 20191058886

Fecha : 29/03/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora generar un listado completo y actualizado de medicamentos de estrecho margen terapéutico debido a que en el listado hacen falta medicamentos que por sus características pueden causar daños graves o incluso mortales a los pacientes si no se usan de manera correcta como: propofol, rocuronio, cisatracurio, heprinas fraccionada y no fraccionada, bupivacainas en todas sus presentaciones, bosetan, medicamentos antineoplásicos, entre otros.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información e informa que se estudiará.

3.3.9. PIRFENIDONA

Radicado : 20193002029

Fecha : 14/03/2019

Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la clasificación del principio activo Pirfenidona, por cuanto de acuerdo a la clasificación ATC/DDD Index 2019 de la Organización Mundial de la Salud, este principio activo esta clasificado como inmunosupresor, sin embargo en las normas farmacológicas de Colombia se encuentra clasificado en la categoría OTROS del sistema 16. Respiratorio.

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

3.3.10. LINIMENTOS DEPORTIVOS

Radicado : 20193002558

Fecha : 01/04/2019

Interesado : Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos asociados al grupo de productos de la referencia:

- ¿El uso del término “linimento” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
- ¿Por su composición y naturaleza los productos que fueron notificados como cosméticos corresponderían a medicamentos?
- Los productos destinados para el “acondicionamiento” deportivo o el calentamiento por fricción, aunque contengan ingredientes enlistados para el uso cosmético, ¿serían catalogados como medicamentos?

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

- **¿El uso del término “linimento” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?**

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rta: No, es una preparación de un producto como lo puede ser una crema o una loción, no es una formulación exclusiva para medicamentos, también lo puede ser para cosméticos

- ¿Por su composición y naturaleza los productos que fueron notificados como cosméticos corresponderían a medicamentos?

Rta: No, la diferencia radica en que los medicamento reivindican al menos alguna indicación terapéutica específica. Si un producto reivindica alivio del dolor para cualquier condición (artritis reumatoidea, artrosis o trauma) debería considerarse un medicamento y presentar evidencia de su eficacia y seguridad.

- Los productos destinados para el “acondicionamiento” deportivo o el calentamiento por fricción, aunque contengan ingredientes enlistados para el uso cosmético, ¿serían catalogados como medicamentos?

Rta: No, pues el acondicionamiento deportivo no es una indicación terapéutica y en concreto un linimento puede ser medicamento si en su composición hay principios activos que respondan a una indicación terapéutica, un linimento puede corresponder a una preparación cosmética si su función obedece a un producto de este tipo.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. FLUCONAZOL

Radicado : 20181238254

Fecha : 20/11/2018

Interesado : Procaps S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto Fluconazol 200mg/100mL, solución inyectable, considerando que según resolución No. 2014000503, se concede Registro Sanitario bajo la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, sin embargo la indicación no está conceptuada en actas de comisión Revisora.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones aprobadas para Fluconazol 200mg/100mL, solución inyectable, son las siguientes:

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia

3.4.2. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”

- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior

“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:

Acta No. 13 de 2019 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 pueden causar insuficiencia suprarrenal*
- *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:

“ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA. Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”
- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
 - Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
 - Lactancia
 - Insuficiencia hepática renal
 - Asma bronquial / hipercapnia
 - Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solicitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
- Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
- Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbuphina, buprenorfina, pentazocina)
- Ocurrencia de convulsiones
- Metabolismo a través del CYP2D6
- Interacción con drogas serotoninérgicas
- Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada
- En relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglucemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas
- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

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

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.3. PROCTO-GLYVENOL CREMA PROCTO-GLYVENOL SUPOSITORIOS

Radicado : 20191056918
Fecha : 28/03/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5, para que sea conceptuado el ítem de Información para el consumidor Versión 2 (Septiembre 2018) GDS v2.0, lo anterior es necesario para asegurar completa trazabilidad de los documentos relativos a la información de seguridad del producto sometidos a evaluación y aprobación por parte de la Sala Especializada de Medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5, que la Información para el consumidor Versión 2 (Septiembre 2018) GDS v2.0 aplica para PROCTO-GLYVENOL CREMA y PROCTO - GLYVENOL® SUPOSITORIOS

3.4.4. TAMOXIFENO

Radicado : 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 Antineoplasico y No es un Citostatico”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**3.4.5. JARDIANCE DUO® 5mg / 850mg
JARDIANCE DUO® 5mg / 1000mg
JARDIANCE DUO® 12.5mg / 850mg
JARDIANCE DUO® 12.5mg / 1000mg**

Expediente : 20081680 / 20101181 / 20101206 / 20101182

Radicado : 20191044863

Fecha : 12/03/2019

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2019, numeral 3.3.3 en el sentido de:

- De acuerdo con el concepto emitido en el Acta en mención, mediante radicados 2017073499 del 27 de abril de 2018 y 2017129961 del 23 de julio de 2018, se dio respuesta a lo requerido, por lo que solicitamos amablemente la corrección de lo conceptuado en dicha acta y que esto sea extensivo a los productos de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2019, numeral 3.3.3 y hace extensivo el concepto a los productos referencia. Dado que el interesado mediante 20191044863 se acoge a incluir en el item de advertencias y precauciones “Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.”, la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio a los productos Jardiance Duo® 5mg / 850mg, Jardiance Duo® 5mg / 1000mg, Jardiance Duo® 12.5mg / 850mg, Jardiance Duo® 12.5mg / 1000mg.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.6. PREGABALINA 150 mg

Radicado : 20191036777

Fecha : 28/02/2019

Interesado : Procaps S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar acerca de la información farmacológica del producto de la referencia considerando que según Acta de Medicamentos y productos Biológicos No. 02 de 2016, numeral 3.13.33 primera parte, la dosificación conceptuada hace referencia a la forma farmacéutica tableta (ver tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 del Acta en mención) la cual indica partir de tabletas, siendo que la forma farmacéutica del producto en referencia es capsula dura.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 02 de 2016 SEMPB, numeral 3.13.33., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica corresponde a cápsula dura y la posología es la siguiente y no como aparece en el Acta:

Posología:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas

Dolor neuropático El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de ansiedad generalizada El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación

Insuficiencia renal

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$Acr(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - edad(años)] \times peso(Kg)}{creatinina\ sérica (\mu mol/l)} \right] (\times 0,85 \text{ si se trata de una mujer})$$

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).



Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Aclaramiento de creatinina (A_{cr}) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única ⁺

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

⁺ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Pedriátricos (12-17 años)	<u>Trastornos convulsivos</u>	Inicialmente, 75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día (dosis inicial no debe exceder de 150 mg al día). Aumentar la dosis hasta un máximo de 600 mg diario, basado en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.
	= Convulsiones Parciales	

Insuficiencia hepática No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

La sala aclara que todas las concentraciones y formas farmacéuticas deben ajustarse a la posología establecida para los diferentes indicaciones, grupos etareos y especiales.



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.7. CAMPTOSAR® 100MG/ 5ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 207609
Radicado : 20181214500
Fecha : 18/10/2018

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 20mg de Irinotecán Clorhidrato Trihidrato

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a las indicaciones y posología para el producto de la referencia, la cual consideramos deban ajustarse únicamente a lo relacionado con cáncer de colon.

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

3.4.8. AFINITOR 2.5 mg Tabletas AFINITOR 5 mg Tabletas AFINITOR 10 mg Tabletas

Expediente : 20032740 / 20015216 / 20015207
Radicado : 20181129801 / 20181129807 / 20181129811

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta 26 de 2018 numeral 3.1.9.11 SEM, en el sentido de indicar que, adicional a lo previamente aprobado, las interacciones correspondientes al producto de la referencia son las siguientes:

Nuevas interacciones

El everólimus es un sustrato de la CYP3A4 y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos conocida como glucoproteína P (gpP). Por consiguiente, la absorción y posterior eliminación del everólimus puede verse influida por fármacos que afecten a la CYP3A4, a la gpP o a ambas.

In vitro, el everólimus es un inhibidor competitivo de la CYP3A4 y un inhibidor mixto de la CYP2D6.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias que pueden aumentar la concentración sanguínea de everólimus Las sustancias que inhiben la actividad de la CYP3A4, y que por consiguiente reducen el metabolismo del everólimus, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everólimus.

Los inhibidores de la gpP, que pueden reducir la expulsión del everólimus de las células intestinales, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everólimus.

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la gpP (como el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina, entre otros).

Se apreció un significativo aumento de la exposición al everólimus (la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron 3,9 y 15,0 veces mayores, respectivamente) en voluntarios sanos que habían recibido everólimus junto con ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4 y la gpP).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como la eritromicina, el verapamilo, la ciclosporina, el fluconazol, el diltiazem, el amprenavir, el fosamprenavir o el aprepitant, entre otros) e inhibidores de la gpP exige cautela. Es necesario disminuir la dosis de Afinitor si se administra junto con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP.

Se observó un aumento de la exposición al everólimus en voluntarios sanos que recibieron everólimus junto con:

- Eritromicina (inhibidor moderado de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,0 veces mayor y el AUC, 4,4 veces mayor).
- Verapamilo (inhibidor moderado de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,3 veces mayor y el AUC, 3,5 veces mayor).
- Ciclosporina (sustrato de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el AUC, 2,7 veces mayor).

Durante el tratamiento con Afinitor no se deben consumir pomelos (toronjas), jugo de pomelo, carambolas, naranjas amargas ni otros alimentos que puedan alterar la actividad de la gpP y del citocromo P450.



No se apreciaron diferencias en la $C_{mín}$ del everólimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 mg o 5 mg en presencia o ausencia de sustratos de la CYP3A4 o de la gpP.

La coadministración de inhibidores débiles de la CYP3A4, con o sin inhibidores de la gpP, no produjo efectos evidentes en la $C_{mín}$ del everólimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 mg o 5 mg.

Sustancias que pueden reducir la concentración sanguínea de everólimus Las sustancias inductoras de la CYP3A4 o de la gpP pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everólimus mediante un aumento del metabolismo de este o de su expulsión de las células intestinales.

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente de la CYP3A4 o de la gpP (como la rifampicina o la rifabutina), puede resultar necesario ajustar la dosis de Afinitor.

La administración previa a voluntarios sanos de múltiples dosis de rifampicina (inductor potente de la CYP3A4 y de la gpP), en concreto, 600 mg diarios durante 8 días, seguidas de una dosis única de everólimus por vía oral, casi triplicó la depuración de este y redujo la $C_{máx}$ en un 58% y el AUC en un 63%. Entre los inductores potentes de la CYP3A4, de la gpP o de ambas que pueden aumentar el metabolismo del everólimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran también el hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivos como la carbamazepina, el fenobarbital o la fenitoína, y antirretrovíricos como el efavirenz y la nevirapina.

Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por el everólimus

Los estudios en voluntarios sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre Afinitor y dos inhibidores de la HMG-CoA reductasa: la atorvastatina (un sustrato de la CYP3A4) y la pravastatina (que no es sustrato de la CYP3A4), y los análisis de farmacocinética poblacional tampoco arrojaron indicios de que la simvastatina (un sustrato de la CYP3A4) afecte a la depuración de Afinitor.

In vitro, el everólimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de la ciclosporina (sustrato de la CYP3A4) y un inhibidor mixto del dextrometorfano

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(sustrato de la CYP2D6). Tras la administración de una dosis oral de 10 mg al día o 70 mg a la semana, la $C_{máx}$ media de everólimus en el estado de equilibrio es entre 12 y 36 veces menor que la K_i de la inhibición *in vitro*. Por consiguiente, no se considera probable que el everólimus afecte al metabolismo de los sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6.

Un estudio en voluntarios sanos demostró que la administración simultánea de una dosis oral de midazolam (sustrato de la CYP3A4) con everólimus aumentaba la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del midazolam en un 25% y un 30%, respectivamente, pero ni el cociente metabólico de $AUC_{0-\infty}$ (cociente entre el AUC del metabolito 1-hidroximidazolam y el AUC del midazolam) ni la vida media ($t_{1/2}$) terminal del midazolam se vieron afectados. Esto sugiere que la mayor exposición al midazolam se debe a los efectos que el everólimus ejerce en el sistema gastrointestinal cuando ambos fármacos se toman al mismo tiempo. Por consiguiente, el everólimus puede afectar a la biodisponibilidad de los fármacos coadministrados por vía oral que son sustratos de la CYP3A4, pero no es probable que afecte a la biodisponibilidad de otros sustratos farmacéuticos de la CYP3A4 que se administran por vías distintas de la oral, como la intravenosa, subcutánea o transdérmica.

El everólimus aumentó aproximadamente en un 10% las concentraciones predosis de carbamazepina y clobazam (sendos antiepilépticos) y de N-desmetilclobazam (un metabolito del clobazam). El incremento en las concentraciones predosis de estos antiepilépticos puede no ser clínicamente significativo, y es posible plantearse un ajuste de la dosis en el caso de antiepilépticos con un margen terapéutico estrecho, como la carbamazepina. El everólimus no afectó a las concentraciones predosis de antiepilépticos que son sustratos de la CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamato y zonisamida). El everólimus tampoco afectó a las concentraciones predosis de otros antiepilépticos como el ácido valproico, el topiramato, la oxcarbazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona.

La coadministración de everólimus y de octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{mín}$ de la octreotida con un cociente de medias geométricas (everólimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32-1,64), que es improbable que afecte de forma clínicamente significativa la eficacia del everólimus en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de everólimus y exemestano aumentó la $C_{mín}$ y la C_{2h} del exemestano en un 45% y 71%, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones correspondientes de estradiol en el estado de equilibrio (a las 4 semanas) no diferían entre ambos grupos terapéuticos. No se observó un aumento de eventos adversos relacionados con el exemestano en las pacientes con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales que recibieron esta combinación de fármacos. No es probable que el aumento de la concentración de exemestano repercuta en la eficacia ni la seguridad.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas, por lo que estas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Afinitor. Durante el tratamiento con Afinitor debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos. Algunos ejemplos de ese tipo de vacunas son la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotidítica, la antirubeólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la antivariólica y la antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *Salmonella typhi*.

3.4.9. MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20097086 / 20104456
Radicado :
20181024339 / 20181160801 / 20191007598
20181024343 / 20181160807 / 20191007598

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.2.7 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias y reacciones adversas son las siguientes:

Precauciones y advertencias:

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en la supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado.

Hemorragia:

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual:

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Erupción:

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP):

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre:

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados durante el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib fueron pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 3: Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados <i>n</i> = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados <i>n</i> = 559
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados <i>n</i> = 559
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ⁽¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados <i>n</i> = 559
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados <i>n</i> = 559
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.		

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafenlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafenlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafenlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica.

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafenlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 4 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». ²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». ³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». ⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo». ⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». ⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». ⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos. ⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». ⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva». ¹⁰⁾ «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». ¹¹⁾ «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa». ¹²⁾ «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia». ¹³⁾ «Eritema» también incluye «eritema generalizado». ¹⁴⁾ «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital». ¹⁵⁾ «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético». ¹⁶⁾ «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».					

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
17)	«Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».				
18)	«Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».				
19)	«Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».				
20)	«Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».				
21)	«Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».				
NN: no notificado.					

Siendo las 16:00 del día 29 de Abril de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 13 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018