



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 20

SESIÓN ORDINARIA

26 y 29 DE JULIO DE 2019

SESIÓN EXTRAORDINARIA

30 DE AGOSTO 2019

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 20 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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 19 de 2019 SEM
Acta No. 18 de 2019 SEM
Acta No. 17 de 2019 SEM
Acta No. 16 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. DOVATO (50MG + 300MG) TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20163284
Radicado : 20191092366
Fecha : 17/05/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Dolutegravir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales.

Contraindicaciones:

DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

DOVATO está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida

Precauciones y advertencias:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al administrar DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre:

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por VHB pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con VHB, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del VHB.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden alterar la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver Interacciones).

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver Interacciones).

Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrarlo con alimentos (ver Interacciones).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico (ver Interacciones).

Reacciones adversas:

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de DOVATO

Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (ver Advertencias y Precauciones) Síndrome de reconstitución inmune (ver Advertencias y Precauciones)	
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las químicas de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (ver Farmacodinamia - Efectos en la Función Renal).

Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (ver Farmacocinética - Metabolismo).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con a lamivudina.

Tabla 2 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización

Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
----------------------	------------	--------------	------------

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiolisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

Interacciones:



Ya que DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con DOVATO. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT1) y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP2) o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renal 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir, éste tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido humano transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Tabla 3 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa:	Dolutegravir ↓	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con nevirapina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa:	Dolutegravir ↑	Atazanavir/ritonavir incrementó la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.
Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11%	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(DRV/RTV)	$C_{\tau} \downarrow 38\%$ DRV $\leftrightarrow$ RTV $\leftrightarrow$	necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max} \downarrow 3\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$ Tenofovir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12\%$ $C_{\max} \uparrow 9\%$ $C_{\tau} \uparrow 19\%$	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida $\uparrow$ Pilsicainida $\uparrow$	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 49\%$ $C_{\max} \downarrow 33\%$ $C_{\tau} \downarrow 73\%$	La administración de carbamazepina disminuye la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Fenitoína	Dolutegravir $\downarrow$	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenobarbital Hierba de San Juan		disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta de <i>DOVATO</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	$C_{\tau} \downarrow 7\%$	
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 2\%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0\%$ $C_{\tau} \downarrow 1\%$	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 33\%$ $C_{\max} \uparrow 29\%$ $C_{\tau} \uparrow 45\%$ Daclatasvir $\leftrightarrow$	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: $\uparrow$ = Incrementa; $\downarrow$ = disminuye; $\leftrightarrow$ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; $C_{\max}$ = máxima concentración observada, C_{τ} =concentración al final del intervalo de la dosis, C_{24} = concentración plasmática después de 24 horas.

Tabla 4 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC $\uparrow 40\%$ Trimetoprim: AUC $\leftrightarrow$ Sulfametoxazol: AUC $\leftrightarrow$	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (ver <i>Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con Cl_{Cr} de <50 mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

La terapia con DOVATO solo debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por el VIH.

DOVATO puede tomarse con o sin alimentos.

DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas (ver Interacciones).

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

La dosis recomendada de DOVATO en adultos que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día.

Niños y Adolescentes

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes). Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas, uso de productos medicinales, o enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 mL/min (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191092366
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20191092366

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Dolutegravir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales, que no tengan historia de tratamiento antiretroviral y no tengan sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales: dolutegravir y lamivudina.

Contraindicaciones:

DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

DOVATO está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida

Precauciones y advertencias:

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se administra durante el tiempo de la concepción y del embarazo temprano. Evitar utilizar en este periodo por el riesgo de defecto del tubo neural

Se recomienda el uso de métodos efectivos de anticoncepción.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre:

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por VHB pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con VHB, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del VHB.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden alterar la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrarlo con alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico.

Reacciones adversas:

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de DOVATO

Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (ver Advertencias y Precauciones) Síndrome de reconstitución inmune (ver Advertencias y Precauciones)	
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase sistema	órgano-	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las químicas de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con a lamivudina.



Tabla 6 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización

Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiolisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Ya que DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con DOVATO. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT1) y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP2) o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renal 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir, éste tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (ver Tabla 1).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido humano transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Tabla 7 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que DOVATO es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En este

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Ya que DOVATO es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		nevirapina. Ya que DOVATO es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY .
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que DOVATO es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY .
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido a la posible

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La administración de carbamazepina disminuye la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145%	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	C_{max} ↑ 111%	
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% $C\tau$ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% $C\tau$ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% $C\tau$ ↓ 7%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% $C\tau$ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% $C\tau$ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada,

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



C_{τ} =concentración al final del intervalo de la dosis, C_{24} = concentración plasmática después de 24 horas.

Tabla 8 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co- trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (<i>ver Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con Cl_{Cr} de <50 mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

La terapia con DOVATO solo debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por el VIH.

DOVATO puede tomarse con o sin alimentos.

DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas.

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Adultos

La dosis recomendada de DOVATO en adultos que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día.

Niños y Adolescentes

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas, uso de productos medicinales, o enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

Dolutegravir + 300 mg de Lamivudina tableta 50 mg

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustados a las indicaciones, precauciones y advertencias del presente concepto.

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

3.1.4.2. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20153924
Radicado : 20181230326 / 20191075527
Fecha : 24/04/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Tramadol + 10 mg de Metoclopramida
- Cada tableta contiene 25 mg de Tramadol + 10 mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
 - Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
 - Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
 - La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
 - En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
 - Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
 - Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
 - Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
 - El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
 - Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasmo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativo, hipnótico o tranquilizante.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amtriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol 50mg/Metoclopramida 10mg y Tramadol 25 mg/Metoclopramida 10 mg oral es una tableta cada 8 horas.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 4 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 4 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 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. 2019002403 emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2., por cuanto no encuentra elementos que controviertan lo señalado por la Sala.

La Sala considera que para el manejo del dolor agudo es innecesario el uso de un producto de asociación a dosis fija, puesto que en estas circunstancias la adherencia al tratamiento no es un problema.

El interesado no aporta información con la asociación del producto de la referencia de la forma farmacéutica en las indicaciones solicitadas.

El único estudio adicional es el de Kim Hoon Choo 2018, en el que se compara la administración de una dosis única de metoclopramida intravenosa versus placebo en pacientes que reciben tramadol intravenoso para el manejo de dolor agudo postrauma, estudio que no soporta la utilidad del producto de la referencia en las indicaciones solicitadas, puesto que no corresponde a la forma farmacéutica solicitada por el interesado, es dosis única y porque en más del 90% de los pacientes no se observa náuseas y/o vómitos independientemente del tratamiento, lo que permite deducir que parece más conveniente administrar metoclopramida a quienes lo necesiten e individualizar la dosis de tramadol.

La Sala ratifica que la información aportada permite concluir que los pacientes que reciben la asociación presentan menos náuseas y vómitos pero más sedación, por lo tanto no se justifica la asociación a dosis fijas frente al uso individual de los principios activos con base en las necesidades del paciente y el criterio del médico. Otra información allegada por el interesado se refiere a los efectos analgésicos de tramadol

Acta No. 20 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

y antieméticos de metoclopramida, efectos sobre los cuales la sala no tiene ninguna duda.

3.1.4.3. CITRATO DE CALCIO 1500MG (315MG Ca) / MAGNESIO 60MG / VITAMINA D3 SECA 800 UI TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20153999
Radicado : 20181231631 / 20191077033
Fecha : 25/04/2019
Interesado : Farma de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 1500 mg de Citrato de calcio equivalente a 315 mg de Ca + 60 mg de Magnesio como óxido de Magnesio + 800 UI de Vitamina D3 seca.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

El producto está compuesto por Citrato de Calcio, Magnesio y Vitamina D3, está indicado como suplemento de calcio, magnesio y vitamina D, cuando la ingesta es inadecuada en adultos o cuando los requerimientos son mayores. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Tratamiento de estados de deficiencia de calcio, y/o Magnesio y/o vitamina D, demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento de estas patologías. El magnesio interviene en el transporte activo del calcio (absorción), gracias a una bomba cálcica dependiente de magnesio (ATPasa Ca/Mg). Gracias a esta enzima (ATPasa) gran parte del magnesio filtrado a nivel renal (>95%) es reabsorbido, minimizando su pérdida e igualmente, interviene en el funcionamiento de los osteoblastos.

El Mg es un mineral estabilizador de membranas celulares, interviene en la conducción neuromuscular, favorece la relajación muscular. Su papel terapéutico es de gran importancia en el remodelado óseo.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula, hipercalcemia, hipofosfatemia, insuficiencia renal crónica terminal, litiasis renal activa.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Una adecuada ingesta de calcio es necesaria, para la respuesta clínica a la terapia con vitamina D. La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Reacciones adversas:

Efectos adversos: La hipervitaminosis D puede presentar efectos en diferentes órganos: -) Renal: poliuria, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis. -) Tejidos blandos: calcificación diseminada. -) Gastro-intestinal: Náuseas, anorexia, constipación. Metabólico: Anemia, acidosis leve, pérdida de peso.

Interacciones:

Los aceites minerales interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D. La administración de diuréticos tiazídicos a pacientes con hipoparatiroidismo que reciben concomitantemente vitamina D, puede causar hipercalcemia

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

1- 2 tabletas al día. No hay restricción de grupo etario.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002977 emitido mediante Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.4.6, 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 presento respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.6 en cuanto a la afirmación, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con las siguientes indicaciones:

Composición:

Cada tableta contiene 1500 mg de Citrato de calcio equivalente a 315 mg de Ca + 60 mg de Magnesio como óxido de Magnesio + 800 UI de Vitamina D3 seca.

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula, hipercalcemia, hipofosfatemia, insuficiencia renal crónica terminal, litiasis renal activa.

Precauciones y advertencias:

Una adecuada ingesta de calcio es necesaria, para la respuesta clínica a la terapia con vitamina D. La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Reacciones adversas:

Efectos adversos: La hipervitaminosis D puede presentar efectos en diferentes órganos: -) Renal: poliuria, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis. -) Tejidos blandos: calcificación diseminada. -) Gastro-intestinal: Náuseas, anorexia, constipación. Metabólico: Anemia, acidosis leve, pérdida de peso.

Interacciones:

Los aceites minerales interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D. La administración de diuréticos tiazídicos a pacientes con hipoparatiroidismo que reciben concomitantemente vitamina D, puede causar hipercalcemia

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

1- 2 tabletas al día. No hay restricción de grupo etario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20

Citrato de calcio 1500 mg equivalente de a 315 mg de Ca + Magnesio 60 mg como óxido de Magnesio + 800 UI de Vitamina D3 seca. Tableta

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.4.4. NAPROXENO + TIZANIDINA

Expediente : 20153931
Radicado : 20181230368 / 20191074394
Fecha : 23/04/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 250 mg de Naproxeno + 2 mg de Tizanidina
- Cada tableta contiene 500 mg de Naproxeno + 2 mg de Tizanidina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo.
- Espasmos musculares dolorosos relacionados con trastornos de la columna vertebral o que se producen tras intervenciones quirúrgicas.
- Espasticidad secundaria a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares y parálisis cerebral.
- Manejo de los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Espondilitis Anquilosante, Artritis Juvenil, tendinitis, bursitis, Gota aguda Y dismenorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipersensibilidad a la Aspirina y otros AINE.
- Administración concomitante con fuertes inhibidores de CYP1A2 (Citocromo P450 1A2) como fluvoxamina o ciprofloxacino.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Manejo del dolor peri-operatorio tras cirugía de bypass coronario.
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre.
- Lactancia materna.

Precauciones y advertencias:

Con el uso de Tizanidina, un agonista alfa 2 adrenérgico, es importante tener en consideración las siguientes situaciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipotensión: al ser un alfa 2 adrenérgico puede inducir disminución de la presión arterial, que además suele asociarse a bradicardia, hipotensión ortostática, mareo y raramente síncope. Se debe advertir a los pacientes respecto a la realización de cambios bruscos de posición supina a bipedestación, además de tener especial cuidado en aquellos con concomitante manejo antihipertensivo a expensas de agonistas alfa 2 adrenérgicos.
- Lesión hepática: ocasionalmente puede producir lesión hepatocelular, por lo cual es recomendable realizar control de las enzimas hepáticas al menos durante los primeros seis meses. En caso de presenciarse y persistir en el tiempo alguna anormalidad en el resultado de los paraclínicos, la suspensión del principio activo será suficiente para su resolución.
- Pacientes Embarazadas: No se han realizado estudios en mujeres embarazadas y a pesar de estudios preclínicos favorables, se aconseja administrarla solo en caso que sea estrictamente necesario. Por otro lado, se desconoce si se excreta en la leche materna, no obstante es lo esperado debido a su composición liposoluble.
- Manejo de vehículos y maquinaria: debido a su capacidad para inducir mareo y somnolencia, aunque sea en un porcentaje muy bajo de los pacientes a dosis de 2 mg, es recomendable que el paciente se abstenga de realizar estas actividades.
- Otros trastornos del sistema nervioso: Se han reportado episodios de alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes que usan Tizanidina, no obstante se ha visto principalmente relacionado con dosis altas.
- Síndrome de retirada: Se ha observado hipotensión de rebote y taquicardia tras la interrupción súbita de Tizanidina cuando esta se venía utilizando de manera crónica y/o concomitante con antihipertensivos. Su interrupción se debe realizar de manera gradual.
- En caso de Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con depuración de creatinina menor a 25mL/min, ya que la eliminación de la Tizanidina se vería disminuida en un 50%.
- Pacientes que toman anticonceptivos orales (ACO): Se debe utilizar con precaución ya que la depuración de la Tizanidina se puede ver reducida en aproximadamente un 50%.
- No se recomienda el uso concomitante de Tizanidina con medicamentos inhibidores de CYP1A2.
- Sobredosis: Estudios de vigilancia han revelado la existencia de un total de 18 casos de sobredosis, de los cuales 5 cursaron con fatalidad y en al menos tres hubo un depresor de sistema nervioso incluido. La mayoría de los casos cursaban con depresión del sistema nervioso (somnolencia, estupor, coma), depresión cardiovascular (bradicardia, hipotensión) y depresión de la función respiratoria (falla o depresión respiratoria). Se recomienda la administración de carbón activado a dosis elevadas con el fin de forzar la diuresis y de esta manera lograr eliminar el principio activo. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Embarazo: Evitar ya que puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hepático: Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

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

Reacciones adversas:

Respecto al uso de Tizanidina, los eventos adversos principalmente reportados son mareo, somnolencia, bradicardia, hipotensión, debilidad, fatiga y xerostomía.

A continuación se enuncian los síntomas según el sistema afectado y su frecuencia:

- Trastornos psiquiátricos: Raras: alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareos
- Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: bradicardia, hipotensión
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: xerostomía; Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales
- Trastornos hepatobiliares: Muy raras: hepatitis
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: debilidad muscular.
- Trastornos generales: Frecuentes: fatiga
- Pruebas de laboratorio: Frecuentes: disminución de la presión sanguínea; Raras: aumento de las transaminasas

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

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

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Interacciones:

La Tizanidina no afecta el metabolismo de medicamentos procesados por el sistema del citocromo P450, no obstante presenta las siguientes interacciones medicamentosas:

- Acetaminofén: Induce un retraso de 16 minutos para lograr el T_{max} del Acetaminofén.
- Alcohol: El alcohol aumenta el AUC de la Tizanidina en un 20% y su C_{max} en un 15%, lo cual significa una mayor incidencia y prevalencia de efectos secundarios no deseados. Los efectos depresivos del alcohol y la Tizanidina han demostrado ser adictivos, por lo cual la combinación de ambos no es recomendada.
- Anticonceptivos Orales: se han realizado estudios con dosis de 4 mg, demostrando una disminución del 50% en la depuración del medicamento.
- Rofecoxib: puede potenciar los eventos adversos de la Tizanidina, reportado en 8 situaciones en el marco de post-mercadeo. Por lo general están relacionados con el sistema nervioso central (alucinaciones, psicosis, somnolencia, hipotonía, etc.) y del sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, bradicardia). Todos los eventos se resolvieron al suspender uno de los medicamentos o ambos.
- No se debe administrar Tizanidina concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino, pues aumentan el AUC de ésta 33 o 10 veces respectivamente y puede resultar en hipotensión prolongada y clínicamente significativa, somnolencia, mareo y disminución de la capacidad psicomotora.
- No se recomienda la administración con otros inhibidores del CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino) y ticlopidina.

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

- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
- Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
- Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
- Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
- Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
- Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.
- Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI

Acta No. 20 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

- ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI
- Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad: anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: la pauta de administración del Naproxeno sódico + Tizanidina clorhidrato 547.729 mg/2.287 mg oral es una tableta cada 12 horas cuando sea necesario.

Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.

No se recomienda ingerir más de dos tabletas en un mismo día.

Grupo etario: Adultos 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. 2019002695 emitido mediante Acta No.04 de 2019, 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. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que el interesado no allegó evidencia clínica que sustente la asociación en las indicaciones solicitadas. Lo allegado corresponde a estudios en modelos animales, un estudio con limitaciones metodológicas de tizanidina más diclofenaco y un estudio de la asociación en una indicación distinta a la solicitada.

Como el propio interesado lo reconoce “la combinación propuesta aún no se encuentra comercializada en Colombia y/o en el mundo, razón por la cual no se pueden presentar

Acta No. 20 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

estudios clínicos respectivos...” y continúa argumentando sobre la eficacia de los principios activos por separado, sin presentar evidencia de la eficacia de la asociación.

3.1.4.5. TIBOLONA 2,5MG + VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 100 UI. TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20153938
Radicado : 20181230411 / 20191079491
Fecha : 30/04/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Tibolona + 1000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia.
- Prevención de la pérdida posmenopáusica de la densidad mineral ósea

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalcuria.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Pacientes con hemorragia uterina anormal no estudiada
- No debe administrarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

- No se recomienda su administración en pacientes durante la perimenopausia ya que puedes causar irregularidades en la menstruación.
- La Tibolona condiciona menor circulación de HDL, lo que es desfavorable en cuanto que puede condicionar una mayor incidencia de eventos adversos del tipo cardiovascular, por lo que no debe administrarse en pacientes con trastornos lipídicos o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Existe el riesgo de presentar eventos tromboembólicos por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo.
- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos principalmente reportados con el uso de Tibolona son:

- Leucorrea
- Dolor abdominal
- Aumento de peso
- Sangrado vaginal
- Mastodinia

Sin embargo, el sangrado vaginal y el dolor mamario son significativamente menos comunes con Tibolona que con TRH convencional.

Eventos adversos como hirsutismo y acné son raros.

Eventos adversos reportados en un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, doble ciego, realizado por Swanson S G y colaboradores, con una dosis de Tibolona 2,5 mg diarios, 1,25 mg diarios y placebo, respectivamente:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cefalea:	13,5% - 13,2% - 9,0%
Infecciones del tracto respiratorio superior:	6,3% - 7,4% - 6,7%
Nauseas:	4,8% - 5,9% - 3,0%
Dolor mamario:	4,8% - 5,1% - 3,7%
Espasmos uterinos:	6,3% - 4,4% - 0,7%
Distensión abdominal:	1,6% - 5,1% - 2,2%
Prurito genital:	3,2% - 5,1% - 0,7%

Con relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria.

Interacciones:

- No debe administrarse Tibolona con otras TRH, y es preferible evitar su uso concomitante con los siguientes medicamentos:
- Warfarina (ya que potencia su efecto anticoagulante), Rifampicina, Carbamazepina, Primidona, Fenitoína. Barbitúricos y Midazolam.
- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreuro de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxitaminaD-1-hidroxilasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración del Tibolona + Vitamina D3 2,5 mg/1.000 UI oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

Acta No. 20 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 combinación de Tibolona 2,5 mg y Vitamina D3 1.000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en su empaque original perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002633 emitido mediante Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.4.1, 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 y analizada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que lo presentado por el interesado no desvirtúa lo conceptuado, por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica, puesto que allega resumen de estudio con la asociación, el cual tiene un reducido número de pacientes (N 103) a pesar de la alta prevalencia de la condición de salud, un seguimiento de 1 año, lo que no permite evaluar el verdadero beneficio de la asociación en las indicaciones solicitadas.

Adicionalmente, las concentraciones utilizadas en el estudio son diferentes a las presentadas por el interesado.

Así mismo, la Sala ratifica los conceptos de las normas farmacológicas: 21.4.2.3.N80 y 21.4.2.3.N90.

A la luz del estado actual del arte, la Sala encuentra que se han detectado problemas de seguridad por el uso de tibolona en la indicación de osteoporosis para pacientes mayores de 60 años, por el incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares (N 4534 seguimiento por 3 años). Por tanto, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como único principio activo tibolona para que su indicación sea “tratamiento de los síntomas por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, un año después del inicio de la menopausia.” y en precauciones y advertencias incluir “para todas las mujeres, la decisión de prescribir tibolona deberá fundamentarse en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se considerará el riesgo de accidente cerebrovascular”.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.4.6. EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876
Radicado : 20191031682
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Embarazo:

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

Lactancia:

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

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

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Advertencias:

Anestesia:

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

Afecciones cardiovasculares:

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

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

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

Náuseas y vómitos:

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Afecciones genitourinarias:

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

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

Convulsiones:

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

Afecciones pulmonares:

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

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

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

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

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Acta No. 20 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 psiquiátricos:
Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:
Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

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

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

Organismo en su totalidad:
Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:
Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:
Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:
Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:
Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

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

Piel y anexos:
Eczema.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema urogenital:
Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

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

Clorhidrato de memantina:

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

Clorhidrato de donepezilo:

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

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

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

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

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

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

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

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

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

Drogas eliminadas vía renal:

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

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

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

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

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

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

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

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

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

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

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

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

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

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155 / 20181063862 / 20181159949 / 20181204904 / 20191084077
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulos

Solicitud: El técnico del Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita la aclaración para el ítem de Dosificación y grupo etario para publicación del producto de la referencia del trámite No. 2017138155, Acta 04 de 2019 Numeral 3.1.5.3. El interesado ha realizado la solicitud de la aprobación de diferentes dosificaciones para los grupos etarios.

Antecedentes:

El trámite fue estudiado y le fue emitido el auto No. 2018003293 de fecha 02/03/2018, donde la Sala solicita ajustar el ítem de dosificación según conceptos emitidos mediante Acta 02 de 2015 numeral 3.1.9.7., y el concepto emitido en Acta 07 de 2017 numeral 3.1.5.1. A estos requerimientos el interesado dio respuesta mediante el documento radicado 20181063862 del 04/04/2018 en 9 folios.

La información que aparece aprobada y consignada para el ítem de dosificación y grupo etarios, en el Acta 04 de 2019 Numeral 3.1.5.3., es la siguiente:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg de peso día, distribuidas cada 6 horas

En niños:

10 mg/kg por vía oral, cada 6 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet y medio de 125 mg por vía oral cada 6 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Sin embargo, el interesado allega un alcance con radicado No. 20191084077 del 07/05/2019 indicando que anexa la corrección del formulario en la información de la Dosificación y grupo etario:

4.11 Dosificación y grupo etario	Administración y Posología: De 2 a 4 años: 1 sachet de 125 mg cada 4 horas. De 4 a 5 años: 1 sachet de 150 mg cada 4 horas. De 6 a 7 años: 1 sachet de 200 mg cada 4 horas. De 8 a 9 años: 1 sachet de 250 mg cada 4 horas. De 10 años: 1 sachet de 250 mg cada 4 horas. De 11 a 12 años: 1 sachet de 325 mg cada 4 horas
----------------------------------	--

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.3., considerando que la posología es la que se encuentra a continuación y no como se encuentra en el Acta mencionada. Adicionalmente, dado que el interesado incluye nuevas concentraciones se recomiendan aprobar las siguientes:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 150 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 200 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Dosificación:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis de 10-15 mg/kg de peso por toma, administradas cada 4 a 6 horas

En niños:

10-15 mg/kg por vía oral, cada 4 a 6 horas.

Según el peso y edad:

Peso (kg)		Edad años	Dosis mg (sachet)
12	16	2 a 3	125
16,1	20,1	4 a 5	150
20,2	25	6 a 7	200
25,1	31,7	8 a 9	250
31,8	36	10	250
36,1	45	11 a 12	325

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Normas farmacológicas: 19.4.0.0.N10

Acetaminofén granulado x 125 mg

Acetaminofén granulado x 150 mg

Acetaminofén granulado x 200 mg

Acetaminofén granulado x 250 mg

Acta No. 20 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

Acetaminofén granulado x 325 mg

3.1.5.2. RYTMONORM SR

Expediente : 20163164
Radicado : 20191090851
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula contiene 225 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 325 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 425 mg de Clorhidrato de Propafenona

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Indicaciones:

- Rytmonorm SR (cápsulas de clorhidrato de propafenona de liberación prolongada o sostenida) es un antiarrítmico indicado para prolongar el tiempo de recurrencia de la fibrilación auricular sintomática (FA) en pacientes con FA episódica (probablemente paroxística o persistente) que no tienen una enfermedad cardíaca estructural.
- Tratamiento y profilaxis de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarritmias ventriculares y supraventriculares.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White

Contraindicaciones:

Las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona están contraindicadas en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico
- Trastornos sinoauriculares, atrioventriculares e intraventriculares de la generación o conducción de impulsos (p. Ej., Síndrome del nódulo sinusal enfermo, bloqueo AV) en ausencia de un marcapasos artificial.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Bradicardia.
- Hipotensión marcada.
- Trastornos broncopásticos o Enfermedad pulmonar obstructiva grave.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Marcado desequilibrio electrolítico.

Precauciones y advertencias:

En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de ésta clase (IC) es incierta, pero en la actualidad, es prudente considerar que cualquier antiarrítmico IC tenga un riesgo proarrítmico significativo en pacientes con cardiopatía estructural. Debido a la falta de evidencia que estos fármacos mejoren la supervivencia, los agentes antiarrítmicos generalmente deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares que no ponen en peligro la vida, incluso si los pacientes experimentan síntomas o signos desagradables, pero no potencialmente mortales.

La combinación de la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la deficiencia del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o la inhibición del CYP2D6 con la administración simultánea de propafenona puede aumentar significativamente la concentración de propafenona y, por lo tanto, aumentar el riesgo de proarritmia y otros eventos adversos. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

La propafenona se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Aproximadamente el 6% de los caucásicos en la población de los Estados Unidos son naturalmente deficientes en la actividad de CYP2D6 y otros grupos demográficos son deficientes en cierta medida. Se puede esperar que los fármacos que inhiben estas vías de CYP (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina para CYP2D6; ketoconazol, eritromicina, saquinavir y jugo de pomelo para CYP3A4, y amiodarona y humo de tabaco para CYP1A2) provoquen un aumento en los niveles plasmáticos.

El aumento de la exposición a la propafenona puede provocar arritmias cardíacas y una actividad de bloqueo betaadrenérgico exagerada. Debido a su metabolismo, la combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 en usuarios de propafenona es potencialmente peligrosa. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se ha estudiado de forma exhaustiva. Dichos fármacos pueden incluir: muchos antiarrítmicos, algunas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y macrólidos orales. Retire los agentes antiarrítmicos de clase IA y III durante al menos 5 vidas medias antes de la dosificación con cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona. Evite el uso de propafenona con agentes antiarrítmicos de Clase IA y III (incluyendo quinidina y amiodarona). Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase IB o IC.

La propafenona ejerce una actividad inotrópica negativa en el miocardio, así como efectos de bloqueo beta y puede provocar una insuficiencia cardíaca manifiesta. En el ensayo de EE. UU. (RAFT) en pacientes con FA sintomática, se informó insuficiencia cardíaca en 4 (1,0%) pacientes que recibieron cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona (todas las dosis) en comparación con 1 (0,8%) pacientes que recibieron placebo. Los efectos proarrítmicos ocurren con mayor probabilidad cuando se administra propafenona a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III y IV) o isquemia miocárdica grave.

En la experiencia de ensayos clínicos con liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, se notificó insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada en el 3,7% de los pacientes con arritmia ventricular. Estos eventos fueron más probables en sujetos con insuficiencia cardíaca preexistente y enfermedad arterial coronaria. El inicio de la insuficiencia cardíaca de novo atribuible a la propafenona se desarrolló en menos del 0,2% de los pacientes con arritmia ventricular y en el 1,9% de los pacientes con FA paroxística o TPSV.

La propafenona retarda la conducción atrioventricular y también puede causar un bloqueo AV de primer grado relacionado con la dosis. La prolongación del intervalo PR promedio y los aumentos en la duración del QRS también están relacionados con la dosis. No le dé propafenona a pacientes con defectos de conducción atrioventricular e intraventricular en ausencia de un marcapasos.

En un ensayo de EE. UU. (RAFT) en 523 pacientes con antecedentes de FA sintomática tratados con cápsulas de liberación extendida o sostenida (SR) de propafenona clorhidrato, se informó bradicardia sinusal (frecuencia inferior a 50 latidos/min) con la misma frecuencia con clorhidrato de propafenona extendido cápsulas de liberación (SR) y placebo.

La propafenona puede alterar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos y desfibriladores implantados. Durante y después de la terapia, supervise y reprogramme estos dispositivos de acuerdo con esto.

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

La propafenona es altamente metabolizada por el hígado. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona a aproximadamente el 70%, en comparación con el 3% al 40% en pacientes con función hepática normal cuando se les administran tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. En 8 pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave que recibieron comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, la vida media media fue de aproximadamente 9 horas. Ningún ensayo ha comparado la biodisponibilidad de propafenona a partir de las cápsulas de liberación prolongada (SR) del clorhidrato de propafenona en pacientes con función hepática normal y alterada. El aumento de la biodisponibilidad de la propafenona en estos pacientes puede resultar en una acumulación excesiva. Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar efectos farmacológicos excesivos.

Aproximadamente el 50% de los metabolitos de propafenona se excretan en la orina después de la administración de tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. No se han realizado ensayos para evaluar el porcentaje de metabolitos eliminados en la orina después de la administración de cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona.

Se ha reportado exacerbación de la miastenia grave durante el tratamiento con propafenona. Se han reportado títulos de ANA positivos en pacientes que reciben propafenona. Han sido reversibles al cesar el tratamiento y pueden desaparecer incluso en caso de continuar con la terapia con propafenona. Estos hallazgos de laboratorio generalmente no se asociaron con síntomas clínicos, pero hay un caso publicado de lupus eritematoso inducido por fármacos (recambio positivo); se resolvió por completo al interrumpir la terapia. Evalúe cuidadosamente a los pacientes que desarrollan una prueba de ANA anormal y si se detecta una elevación persistente o que empeora de los títulos de ANA, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

Eventos adversos relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con el fármaco La terapia incluyó lo siguiente: angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo AV de primer grado, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, edema, disnea, estertores, sibilancias y un nivel de fármaco cardioactivo superior al terapéutico.

La propafenona prolonga los intervalos de PR y QRS en pacientes con arritmias auriculares y ventriculares. La prolongación del intervalo QRS dificulta la interpretación del efecto de la propafenona en el intervalo QT.

Eventos adversos no relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con La farmacoterapia incluyó lo siguiente: visión borrosa, estreñimiento, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, infección del tracto respiratorio superior, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, hematuria, debilidad muscular, mareos (excluyendo vértigo), dolor de cabeza, Alteración del gusto, temblor, somnolencia, ansiedad, depresión, equimosis.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones adversas por edad o género. Se reclutaron muy pocos pacientes no caucásicos para evaluar los eventos adversos según la raza.

Los eventos adversos que ocurren en el 2% o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con ERAFT propafenona SR y que no se mencionaron anteriormente incluyen lo siguiente: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, trastornos de la conducción, bradicardia sinusal e hipotensión.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos informados con ensayos clínicos de propafenona que no se han incluido en ninguna otra parte de la información de prescripción incluyen los siguientes eventos adversos por sistema corporal y término preferido.

Sistema sanguíneo y linfático:

Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

Cardíaco:

Angina inestable, hipertrofia auricular, paro cardíaco, enfermedad arterial coronaria, extrasístoles, infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitaciones, pericarditis, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

Oído y laberinto:

Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

Ojo:

Hemorragia ocular, inflamación ocular, ptosis del párpado, miosis, trastorno de la retina, disminución de la agudeza visual.

Gastrointestinal:

Distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, dispepsia, disfagia, eructosis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sangrado gingival, glositis, glosodinia, dolor en las encías, halitosis, obstrucción intestinal, melena, úlcera en la boca, pancreatitis, úlcera rectal, sangrado rectal, dolor de garganta .

Desordenes generales:

Dolor en el pecho, sensación de calor, hemorragia, malestar, dolor, pirexia.

Hepatobiliar: Hepatomegalia:

Hallasgoz ocasionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

Interacciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4: Se espera que los fármacos que inhiben CYP2D6 (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina) y CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, saquinavir, eritromicina, jugo de toronja) causen un aumento en los niveles plasmáticos de propafenona. La combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 con la administración de propafenona puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la proarritmia. Por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo de las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona tanto con un inhibidor de CYP2D6 como con un inhibidor de CYP3A4.

Amiodarona: La administración concomitante de propafenona y amiodarona puede afectar la conducción y la repolarización y no se recomienda.

Cimetidina: La administración concomitante de comprimidos de liberación inmediata de propafenona y cimetidina en 12 sujetos sanos produjo un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas de propafenona en estado de equilibrio.

Fluoxetina: La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la C_{max} y el AUC de S-propafenona en un 39% y 50%, respectivamente, y la C_{max} y el AUC de R-propafenona en un 71% y 50%, respectivamente.

Quinidina: Las bajas dosis de quinidina inhiben completamente la vía metabólica de la hidroxilación del CYP2D6, lo que hace que todos los pacientes, en efecto, metabolicen lentamente la propafenona. La administración concomitante de quinidina (50 mg 3 veces al día) con 150 mg de propafenona de liberación inmediata 3 veces al día redujo el aclaramiento de propafenona en un 60% en los metabolizadores rápidos, lo que los convierte en metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario aumentaron más de 2 veces para la propafenona y disminuyeron 50% para la 5-OH-propafenona. Una dosis de 100 mg de quinidina aumentó 3 veces las concentraciones de propafenona en el estado de equilibrio. Evite el uso concomitante de propafenona y quinidina.

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un aumento en el AUC y la C_{max} de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la C_{max} de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la C_{max} de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.

Digoxina: El uso concomitante de propafenona y digoxina aumentó la exposición sérica de digoxina (AUC) en estado estable en pacientes en un 60% a 270% y disminuyó el aclaramiento de digoxina en un 31% a 67%. Entonces se recomienda controlar los niveles de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



digoxina en plasma de los pacientes que reciben propafenona y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

Warfarina: La administración concomitante de propafenona y warfarina aumentó las concentraciones plasmáticas de warfarina en estado estable en un 39% en voluntarios sanos y prolongó el tiempo de protrombina (PT) en pacientes que tomaban warfarina. Ajustar la dosis de warfarina según sea necesario mediante el monitoreo de INR.

Orlistat: Orlistat puede limitar la fracción de propafenona disponible para absorción. En los informes posteriores a la comercialización, el cese abrupto de orlistat en pacientes estabilizados con propafenona ha dado lugar a eventos adversos graves, como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

Beta-Antagonistas: El uso concomitante de propafenona y propranolol en sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas de propranolol en estado estable en un 113%. En 4 pacientes, la administración de metoprolol con propafenona aumentó las concentraciones plasmáticas de metoprolol en estado estable en un 100% a un 400%. La farmacocinética de propafenona no se vio afectada por la administración conjunta de propranolol o metoprolol. En los ensayos clínicos que utilizaron comprimidos de liberación inmediata de propafenona, los pacientes que recibieron betabloqueadores simultáneamente no experimentaron un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

Lidocaína: No se han observado efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, se ha informado que el uso concomitante de propafenona y lidocaína aumenta los riesgos de los efectos secundarios de la lidocaína en el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.
- La dosis se puede aumentar a intervalos de 5 días como mínimo a 325 mg cada 12 horas y, si es necesario, a 425 mg cada 12 horas.
- Considere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ensanchamiento significativo del complejo QRS o bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona pueden tomarse con o sin alimentos. No triture ni divida el contenido de la cápsula.

Acta No. 20 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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (Cápsula)
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

**3.1.5.3. VASTAREL® LP 40 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA
VASTAREL® LP 80 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20124610

Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 /
20191088398

Fecha : 13/05/2019

Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

- Cada cápsula contiene 40 mg de Trimetazidina Diclorhidrato
- Cada cápsula contiene 80 mg de Trimetazidina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Antianginoso

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, deben llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis
		Trombocitopenia
		Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018052037 y alcance al radicado inicial, con radicado No. 20191088398, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2017035264
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 2017035264

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.5.4. MEBEMINT® TABLETAS

Expediente : 20156747
Radicado : 20181268361
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable. Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Íleo paralítico. No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones. Mucoviscidosis. Porfiria. Niños menores de 10 años

Precauciones y advertencias:

Ocasionalmente el producto puede producir mareos y/o vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Insuficiencia renal y hepática graves. Pacientes con problemas cardíacos. Precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática.

Reacciones adversas:

Se han reportado los siguientes eventos adversos: hipersensibilidad, cefalea, mareo, depresión, diarrea y constipación han sido reportados de forma aislada. Otros eventos adversos son: reacciones alérgicas (urticaria, exantema, edema facial, angioedema), reacciones de hipersensibilidad (inclusive anafilácticas).

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de MEBEMINT® en adultos es de 1 tableta 2 veces al día, vía oral, antes de las comidas.

Acta No. 20 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

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (solicitan Tableta gastroresistente o de liberación retardada)
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

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

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

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

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

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

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones:

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

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

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática grave.
Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).
Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Advertencias:

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

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

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

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

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común: >1/10

Común: >1/100, <1/10

No común: >1/1000, <1/100

Raro: >1/10 000, <1/1000

Muy raro: <1/10 000

Desconocido: no se puede estimar a partir de los datos disponibles

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

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

Trastornos cardíacos

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

Raros: bradicardia

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

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

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

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

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

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

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

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

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

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

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No comunes: alopecia, urticaria

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

Trastornos vasculares:

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

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

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

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

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

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



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

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

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

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

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

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

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

- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.

- Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.

- En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.

- Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.

La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalcemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.

- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

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

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

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

Niños:

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

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (solicitan Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico)

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

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. XOLYXA®

Expediente : 20158383
Radicado : 20191024369
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

Mielosupresión:

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

Retención de líquidos:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Lipasa sérica:

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

Potencial proarrítmico:

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Inductores del CYP3A:

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

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

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

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Transaminasas hepáticas elevadas:

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

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

Diarrea:

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

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

3.1.6.2. SLINDA

Expediente : 20142146
Radicado : 20181048753 / 20181150090 / 20191047940
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis.

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos vasculares		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Poliuria	

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilo transferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

Interacciones:

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- Semana 1

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019

3.1.6.3. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291/ 20191010769
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Acta No. 20 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

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además,

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea) .

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente (> 1/10) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos ,	Somnolencia, temblores,	Acetisias / Inquietud	Convulsión	Síndrome

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
	dolor de cabeza ***	parestesia , hipertonía	psicomotora , Síncope , mioclonos , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia		neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, erupción cutánea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		Trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de		Astenia, fatiga, escalofríos			

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
administración					
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado, Tiempo de sangrado prolongado, prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. Aumentar la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumentar hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la

Acta No. 20 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

dosis debe reducirse en un 50 % . Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de:

- Aprobar el trámite solicitado teniendo en cuenta que la demora en la presentación de los documentos se trató únicamente de la dificultad de conseguirlos dado que aunque los productos están aprobados por otras autoridades regulatorias, los requisitos no son los mismos que se tienen en Colombia. Sin embargo, con la información que se presenta se completan y cumplen los requerimientos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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

3.1.6.4. LIMICORT 20 mg TABLETAS

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

Composición:
Cada tableta contiene 20mg de Hidrocortisona

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Terapia corticosteroide sistémica

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

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

Reacciones adversas serias
Tipo Ram: convulsiones
Frecuencia: desconocido
Descripción: convulsiones
Tipo Ram: suprarrenal, supresión
Frecuencia: desconocido

Acta No. 20 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

Descripción: atrofia de la corteza suprarrenal
Tipo Ram: suprarrenal, supresion
Frecuencia: desconocido
Descripción: supresión de la secreción de corticotropina
Tipo Ram: tromboembolismo
Frecuencia: desconocido
Descripción: desordenes tromboembólicos
Tipo Ram: sarcoma de kaposi
Frecuencia: desconocido
Descripción: sarcoma de kaposi.

Reacciones adversas no serias
Tipo Ram: miopatía
Frecuencia: Desconocido
Descripción: miopatía
Tipo Ram: vertigo
Frecuencia: desconocido
Descripción: vertigo
Tipo Ram: cefalea
Frecuencia: desconocido
Descripción: cefalea
Tipo Ram: tendón de aquiles, rotura
Frecuencia: desconocido
Descripción: ruptura tendinosa especialmente tendón de aquiles
Tipo Ram: necrosis aséptica de cabeza de fémur
Frecuencia: desconocido
Descripción: necrosis aséptica de la cabeza del fémur
Tipo Ram: transaminasa se, aumentada
Frecuencia: desconocido
Descripción: incremento de transaminasas
Tipo Ram: pseudotumor cerebral
Frecuencia: desconocido
Descripción: pseudotumor cerebral
Tipo Ram: atrofia muscular
Frecuencia: desconocido
Descripción: atrofia muscular

Interacciones:
Tipo: Medicamento

Acta No. 20 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

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

Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos

Cantidad: 20

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Día(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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

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

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

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375

Radicado : 20181220677

Fecha : 26/10/2018

Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S

Fabricante : Lab. Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno Citrato

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

**3.1.7.2. LEVTEC 1000 MG TABLETA
LEVTEC 500 MG TABLETA**

Expediente : 20115425 / 20028623
Radicado : 20181016715/2018124745/20191077148
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición:

- Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam
- Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012907 emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191096666 23/05/2019.

3.1.7.3. HB ONCOBRAIN® 250MG CAPSULAS

Expediente : 20060916
Radicado : 20191008984
Fecha : 21/01/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada capsula contiene 250mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia, con fines de renovación del Registro Sanitario.

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160

Radicado : 20181093709 / 20191026647

Fecha : 15/02/2019

Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como Acetato de Lisina) 1.18 g, Leucina 1.04 g, Fenilalanina 1.04 g, Valina 960 mg, Isoleucina 749 mg, Metionina 749 mg, Treonina 749 mg, Triptófano 250 mg, Alanina 2.17 g, Arginina 1.47 g, Glicina 1.04 g, Histidina 894 mg, Prolina 894 mg, Ácido Glutámico 749 mg, Serina 592 mg, Ácido Aspártico 434 mg, Tirosina 39 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los aminoácidos, anuria, coma hepático, desordenes metabólicos, enfermedad severa del hígado, lesión en la función renal o azotemia de alguna causa.

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Dosificación.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Inserto para el usuario, Versión: Junio 2018

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

3.1.9.2. DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457
Radicado : 20191070035 / 20191091569
Fecha : 16/05/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de Acetaminofén + 5 mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, afecciones cardíacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Niños menores de 12 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 precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 09 (Abril de 2019) GDSV4.0
- Información para el Consumidor Versión 09 (Abril de 2019) GDSV4.0

Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINITRACIÓN

Información para prescribir

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración.
- Se debe utilizar la dosis más baja y el tiempo más corto necesario para lograr la eficacia.
- Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante que pesen más de 35 Kg:
 - 1 tableta cada 4-6 horas, según sea requerido, hasta máximo de 3000 mg de Acetaminofén al día.
 - Si los síntomas persisten o no mejoran, puede recomendar hasta un 1000 mg de Acetaminofén por dosis, sin exceder 3000 mg al día.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
 - Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico.

SOBREDOSIS

Información para Prescribir

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Cualquier tipo de sobredosis debe ser manejada médicamente en forma inmediata, así no se encuentren presentes en el momento, signos o síntomas de sobredosificación.

Antídoto: N-acetilcisteína. Metionina.

La sobredosificación con Fenilefrina puede generar efectos similares a las reacciones adversas. Otros síntomas que se pueden presentar son: irritabilidad, agitación, hipertensión, y posiblemente bradicardia refleja. En casos graves puede haber confusión, alucinaciones, convulsiones y arritmias. El tratamiento se deberá enfocar de acuerdo a lo clínicamente apropiado para suministrar manejo sintomático y de soporte. En caso de presentarse hipertensión severa, puede ser necesario el tratamiento con medicamentos alfa bloqueadores como fentolamina.

La sobredosificación con Clorfeniramina puede generar efectos similares a las reacciones adversas. Otros síntomas que se pueden presentar son excitación paradójica, psicosis tóxica, convulsiones, apnea, reacciones distónicas, colapso cardiovascular y arritmias. El tratamiento requiere manejo sintomático y de soporte. Las convulsiones y la estimulación del SNC deben ser tratadas con diazepam parenteral.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información para Prescribir

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos o medicamentos para la gripa y el resfriado. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis. La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, ya que el producto contiene Acetaminofén y Clorfeniramina.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con disminución en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática se incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén.
- Se debe tener precaución en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedades cardíacas, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ej. glaucoma), feocromocitoma, enfermedad vascular oclusiva (ej., Fenómeno de Raynaud), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.
- Las propiedades anticolinérgicas de la Clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- La clorfenamina puede aumentar los efectos del alcohol, por lo tanto, su uso simultáneo debe evitarse.
- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concomitante con la Clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes.
- Usar Fenilefrina con precaución en pacientes que se encuentran consumiendo beta-bloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que toman otros simpaticomiméticos (ej. descongestionantes, inhibidores del apetito y psicoestimulantes como las anfetaminas), o que se encuentran consumiendo otros productos que contienen antihistamínicos, incluyendo aquellos para el tratamiento de la tos y el resfriado.
- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (ej. aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- Si los síntomas persisten más de 7 días, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños.

Nuevas interacciones

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información para Prescribir

- El uso regular diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la Fenilefrina e inhibidores de la IMAO puede producir eventos hipertensivos.
- Los efectos anticolinérgicos de la Clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoaminoxidasa.
- El uso concomitante de la Fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas, incrementa el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- La Fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares.
- El uso concomitante con antidepresivos tricíclicos o con medicamentos que contienen Fenilefrina, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- La Fenilefrina usada en combinación con la digoxina o glucósidos cardíacos puede incrementar el riesgo de alteración del ritmo cardíaco o infarto.
- La Clorfeniramina puede tener un efecto aditivo si se usa con hipnóticos y ansiolíticos, produciendo somnolencia, similar al que produce el consumo concomitante de alcohol.
- La Clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y por tanto puede inducir a toxicidad por Fenitoína.
- El consumo de alcohol étlico puede potenciar la toxicidad de acetaminofén, por posible inducción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se requiere que el interesado corrija en la posología a 500 mg por toma (por ser OTC) y en precauciones debe incluir: “No use para fiebre más de tres días y para dolor más de cinco días, sin previa consulta médica.

3.1.9.3. DIPEPTIVEN

Expediente : 19904682
Radicado : 20191075040
Fecha : 23/04/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 0.2 g de N-(2)-L-alanil-L-glutamina, equivalente a 0,082 g de L-alanina y 0.1346 g de L-glutamina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Dipeptiven está indicado como parte de un régimen de nutrición clínica en pacientes en estado hipercatabólico o hipermetabólico. Puede ser administrado por vía periférica junto con nutrición enteral y/o parenteral.

Contraindicaciones:

Pacientes con falla renal severa o insuficiencia hepática severa. Embarazo, lactancia y niños. Uso hospitalario por especialista.

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
- Información para Prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA

Nueva dosificación

Posología y método de administración:

1,5 - 2,5 ml de Dipeptiven por kg de peso corporal (equivalente a 0,3 - 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg peso corporal). Esto corresponde de 100 a 175 ml de Dipeptiven para un paciente de 70 kg peso corporal.

Dosis máxima diaria: 2,5 ml, equivalente a 0,5 g de N(2)- L-alanil-L-glutamina) de Dipeptiven por kg peso corporal. La dosis diaria máxima de 0,5 g N(2)-L-alanil-L- glutamina por kg peso corporal, debe ser administrada en combinación con una solución de aminoácidos compatible, proporcionando como mínimo 1,0 g de aminoácidos/ proteínas por kg peso corporal y día. Esto da lugar a una dosis diaria de al menos 1,5 g de aminoácidos/proteínas por kg peso corporal.

A continuación se muestran algunos ejemplos para el cálculo de la dosis de Dipeptiven teniendo en cuenta los requerimientos del paciente y el aporte de aminoácidos de la solución de nutrición parenteral y/o proteínas de la fórmula de nutrición enteral.

- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 1,2 g/kg de peso corporal por día: 0,8 g de aminoácidos/proteínas + 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.
- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 1,5 g/kg de peso corporal por día: 1,0 g de aminoácidos/ proteínas + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.
- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 2 g/kg de peso corporal por día: 1,5 g de aminoácidos/proteínas + 0,5 g N(2)-L- alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



La velocidad de perfusión depende de la solución vehículo y no deberá exceder 0,1 g de aminoácidos/kg peso corporal por hora.

Dipeptiven es una solución para perfusión concentrada que no está diseñada para la administración directa. Antes de administrar Diptiven se debe mezclar con una solución vehículo de aminoácidos compatible o con un régimen de perfusión conteniendo aminoácidos.

Pacientes con nutrición enteral total: Diptiven es de infusión continua durante 20-24 horas por día. Para infusión venosa periférica diluir Diptiven a una osmolaridad ≤ 800 mosmol/l (Ejemplo: 100 ml Diptiven + 100ml solución salina).

Pacientes en combinación con nutrición parenteral y enteral: La dosis total diaria de Diptiven debe administrarse con la nutrición parenteral, es decir, mezclando con una solución compatible con aminoácidos o un régimen de infusión que contenga aminoácidos, previo a la administración.

La velocidad de infusión depende de la solución transportadora y debe ser ajustado de acuerdo con las proporciones de la nutrición parenteral y enteral.

Duración de la administración: La duración del uso del producto no debería ser superior a las 3 semanas.

Niños: La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

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**
- **Información para Prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA**

Nueva dosificación

Posología y método de administración:

1,5 - 2,5 ml de Diptiven por kg de peso corporal (equivalente a 0,3 - 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg peso corporal). Esto corresponde de 100 a 175 ml de Diptiven para un paciente de 70 kg peso corporal.

Dosis máxima diaria: 2,5 ml, equivalente a 0,5 g de N(2)- L-alanil-L-glutamina) de Diptiven por kg peso corporal. La dosis diaria máxima de 0,5 g N(2)-L-alanil-L-

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glutamina por kg peso corporal, debe ser administrada en combinación con una solución de aminoácidos compatible, proporcionando como mínimo 1,0 g de aminoácidos/ proteínas por kg peso corporal y día. Esto da lugar a una dosis diaria de al menos 1,5 g de aminoácidos/proteínas por kg peso corporal.

A continuación se muestran algunos ejemplos para el cálculo de la dosis de Dipeptiven teniendo en cuenta los requerimientos del paciente y el aporte de aminoácidos de la solución de nutrición parenteral y/o proteínas de la fórmula de nutrición enteral.

- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 1,2 g/kg de peso corporal por día: 0,8 g de aminoácidos/proteínas + 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.
- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 1,5 g/kg de peso corporal por día: 1,0 g de aminoácidos/ proteínas + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.
- Si el requerimiento de aminoácidos/proteínas es de 2 g/kg de peso corporal por día: 1,5 g de aminoácidos/proteínas + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.

La velocidad de perfusión depende de la solución vehículo y no deberá exceder 0,1 g de aminoácidos/kg peso corporal por hora.

Dipeptiven es una solución para perfusión concentrada que no está diseñada para la administración directa. Antes de administrar Dipeptiven se debe mezclar con una solución vehículo de aminoácidos compatible o con un régimen de perfusión conteniendo aminoácidos.

Pacientes con nutrición enteral total: Dipeptiven es de infusión continua durante 20-24 horas por día. Para infusión venosa periférica diluir Dipeptiven a una osmolaridad ≤ 800 mosmol/l (Ejemplo: 100 ml Dipeptiven + 100ml solución salina).

Pacientes en combinación con nutrición parenteral y enteral: La dosis total diaria de Dipeptiven debe administrarse con la nutrición parenteral, es decir, mezclando con una solución compatible con aminoácidos o un régimen de infusión que contenga aminoácidos, previo a la administración.

La velocidad de infusión depende de la solución transportadora y debe ser ajustado de acuerdo con las proporciones de la nutrición parenteral y enteral.

Duración de la administración: La duración del uso del producto no debería ser superior a las 3 semanas.

Niños: La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.4. COMPLERA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20054501
Radicado : 20191076607
Fecha : 25/04/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de Emtricitabina + 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato equivalente a 245 mg de Disoproxilo de Tenofovir + 27.5 mg de Rilpivirina Clorhidrato equivalente a 25 mg de Rilpivirina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del vih 1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el vih-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de arn del vih 1 inferior o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (arn del vih 1 <50 copias/ml) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del ph gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera o a la clase de itrnn:

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- la hierba de san juan (hypericum perforatum).

Nuevas advertencias y precauciones:

- acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- pacientes coinfectados por el vih-1 y el vhb.
- reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- interacciones medicamentosas.
- trastornos depresivos.
- hepatotoxicidad.
- efectos óseos del tenofovir df: disminución de la densidad mineral ósea; y defectos de mineralización.
- coadministración con otros productos.
- redistribución de las grasas.
- síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-FEB19-US-OCT18
- Información para Prescribir Versión CO-FEB19-US-OCT18

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Pruebas previas a la iniciación y durante el tratamiento con COMPLERA

Antes o al iniciar COMPLERA, haga una prueba a los pacientes para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes del inicio de COMPLERA y durante el tratamiento con COMPLERA, en un programa clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucosa en la orina y la proteína en la orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evalúe el fósforo sérico.

Dosis recomendada

COMPLERA es un producto de combinación de dosis fijas de tres medicamentos que contiene 200 mg de emtricitabina (FTC), 25 mg de rilpivirina (RPV) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos

Dosis recomendada durante el embarazo

Para las pacientes embarazadas que ya están en COMPLERA antes del embarazo y se eliminan virológicamente (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), se puede continuar con una tableta de COMPLERA tomada una vez al día. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina, un componente de COMPLERA, durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral se debe monitorear de cerca.

No recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave

COMPLERA no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 50 ml por minuto).

Dosis recomendada con la administración simultánea de rifabutina

Si COMPLERA se administra conjuntamente con rifabutina, tome una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina con COMPLERA una vez al día con una comida durante toda la administración conjunta de rifabutina.

Nuevas contraindicaciones

COMPLERA está contraindicado cuando se co-administrarse con los fármacos mencionados a continuación la coadministración puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de INNTR:

- Anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- Glucocorticoide (sistémico): dexametasona (más de una dosis única)
- Productos Fitoterapéuticos: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- los inhibidores de la bomba de protones: por ejemplo, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad.
- Trastornos depresivos.
- Reaparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Pérdida ósea y defectos de la mineralización.
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas.
- Síndrome de reconstitución inmune.

Exacerbación Aguda Grave de la Hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH-1 y el VHB

Realizar análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica (HBV) en todos los pacientes con VIH-1 antes o cuando se inicie el tratamiento antirretroviral.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ejemplo, descompensación hepática y falla hepática) en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido productos que contenían emtricitabina y/o tenofovir DF, dos de los componentes de COMPLERA. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB, que interrumpen COMPLERA mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con COMPLERA. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la Hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación postratamiento de la hepatitis podría conllevar a descompensación y falla hepática

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves durante la experiencia poscomercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, al administrarse con regímenes que contienen rilpivirina. Mientras algunas reacciones cutáneas estuvieron acompañadas de síntomas inespecíficos, como fiebre, otras reacciones cutáneas estuvieron asociadas con disfunciones orgánicas, incluidas elevaciones en los análisis de bioquímica hepática sérica. Durante los ensayos clínicos de fase 3, se notificaron erupciones cutáneas relacionadas con el tratamiento cuya gravedad fue al menos de grado 2 en el 1% de los sujetos que recibía rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF. En

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general, la mayoría de las erupciones cutáneas fueron de grado 1 o 2, y se produjeron dentro de las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento.

El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse de inmediato si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, lo que incluye, entre otros, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, ampollas, compromiso de las mucosas, conjuntivitis, edema facial, angioedema, hepatitis o eosinofilia. Debe monitorearse el estado clínico, incluidos los parámetros de laboratorio, y se requiere iniciar un tratamiento adecuado.

Hepatotoxicidad

Se han notificado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibían un régimen con rilpivirina. Los pacientes con infección viral de hepatitis B o C subyacente o con elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes del tratamiento pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o aparición de elevaciones en las pruebas hepáticas al utilizar COMPLERA. Se han notificado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes adultos que recibían un régimen con rilpivirina y no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se recomienda llevar a cabo las correspondientes pruebas de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y monitorear la hepatotoxicidad durante el tratamiento con COMPLERA en los pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, o en los pacientes que tengan elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. Debe considerarse el monitoreo de las pruebas hepáticas incluso en los pacientes que no tengan disfunción hepática preexistente ni otros factores de riesgo.

Trastornos Depresivos

La reacción adversa de trastornos depresivos (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, alteración del estado de ánimo, ideas negativas, intento suicida, ideación suicida) se han reportado con rilpivirina.

Los pacientes con síntomas depresivos graves deben buscar evaluación médica inmediata para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA, y si es así, determinar si los riesgos de continuar el tratamiento superan los beneficios.

Durante los ensayos de Fase 3 en adultos (N=1368) hasta las 96 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) reportados entre rilpivirina (n=686) o efavirenz (EFV, n=682) fue 9% y 8%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de severidad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos Grados 3 y 4 (sin importar la causalidad) fueron 1% para rilpivirina y efavirenz. La incidencia de la interrupción debido a trastornos depresivos entre rilpivirina o efavirenz fue 1% en cada grupo. La ideación suicida se reportó en 4 sujetos en cada grupo mientras que el intento de suicidio se reportó en 2 sujetos en el grupo de rilpivirina.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



Durante el ensayo de Fase 2 en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad (N=36) que recibieron rilpivirina hasta las 48 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) fue 19,4% (7/36). La mayoría de los eventos fueron de severidad leve a moderada. La incidencia de los trastornos depresivos Grado 3 y 4 (sin importar la causalidad) fue 5,6% (2/36). Ninguno de los sujetos interrumpió el tratamiento debido a trastornos depresivos. La ideación suicida y el intento de suicidio se reportó en 1 sujetos.

Reaparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), se ha reportado con el uso de tenofovir DF.

Antes del inicio de COMPLERA, y durante el tratamiento con COMPLERA, o bajo un esquema clínicamente apropiado, debe evaluarse en todos los pacientes la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también se debe evaluar el fósforo sérico.

COMPLERA debe evitarse con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de antiinflamatorios no esteroides [AINE]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de altas o múltiples dosis de AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo para disfunción renal que parecían estables bajo tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia renal de reemplazo. En los pacientes en riesgo de disfunción renal, si es necesario, deberán considerarse alternativas a los AINE.

El dolor persistente de los huesos o su empeoramiento, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor muscular o la debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y en los pacientes en riesgo debería realizarse de manera inmediata la evaluación de la función renal.

Emtricitabina y tenofovir DF son eliminados principalmente por los riñones; sin embargo, rilpivirina no. Debido a que COMPLERA es un producto de combinación y la dosis de cada componente no puede alterarse, no se recomienda COMPLERA en pacientes con depuración estimada de creatinina menores de 50 mL por minuto.

Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización

Densidad mineral ósea:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos realizados en adultos infectados por el VIH 1, tenofovir DF, un componente de COMPLERA, estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y con aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo respecto de los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los sujetos que recibieron tenofovir DF.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en los que se evaluó el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con tenofovir DF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconoce si los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y los marcadores bioquímicos afectan la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Defectos de mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF.

También se han notificado artralgias y síntomas de dolor o debilidad muscular en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de la Respuesta Viroológica Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de COMPLERA y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pérdida del efecto terapéutico de COMPLERA y posible desarrollo de resistencia debido a reducción de la exposición a rilpivirina.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a exposiciones mayores a los componentes de COMPLERA.

En personas sanas, 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) demostraron prolongar el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas a COMPLERA cuando se coadministra con un medicamento conocido por tener un riesgo de Torsade de Pointes.

Para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas ver Tabla 4.

Debe considerarse el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con COMPLERA y revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con COMPLERA.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de COMPLERA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como la infección causada por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tuberculosis), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré) que se produjeron en el contexto de una reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable y puede tener lugar muchos meses después del inicio del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH- 1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad
- Trastornos Depresivos.
- Reaparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluido el TDF y FTC, componentes de COMPLERA, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse en todos los pacientes que presenten resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con un determinado fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos realizados con otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes Adultos

En sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Estudios C209 y C215

La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados obtenidos hasta la semana 96 de 1368 sujetos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 sujetos recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (n=550) recibió emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (13)]. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 104 semanas.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas observadas hasta la semana 96 en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones adversas observadas en este subconjunto de sujetos fueron consistentes, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios (consulte la información para prescribir de rilpivirina).

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF debido a reacciones adversas, independientemente de la gravedad, fue del 2% y del 5%, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento consistieron en trastornos psiquiátricos: 9 (1,6%) sujetos del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y 12 (2,2%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF. Se produjeron eventos de erupción cutánea que provocaron la suspensión del tratamiento en 1 (0,2%) sujeto del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y en 10 (1,8%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF.

Reacciones adversas frecuentes: en la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

Tabla 1 Reacciones adversas seleccionadas^a (Grados 2-4) que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Término preferido	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	n=550	n=546
Trastornos depresivos ^b	2%	2%
Cefalea	2%	2%
Insomnio	2%	2%
Sueños anormales	1%	3%
Mareo	1%	7%
Nausea	1%	2%
Erupción cutánea	1%	5%

- Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecieron con el tratamiento de grados 2 a 4 que se evaluaron como relacionados con el fármaco del estudio.
- Incluyen las reacciones adversas informadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

Rilpivirina: las reacciones adversas de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se ocurrieron en menos del 2% de los sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686) en los estudios clínicos C209 y C215 incluyen (agrupadas por sistema corporal): vómito, diarrea, molestias abdominales, dolor abdominal, fatiga, colecistitis, colelitiasis, disminución del apetito, somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis mesangioproliferativa y nefrolitiasis.



En Sujetos Adultos Infeccionados por el VIH 1 con Supresión Viroológica

No se identificaron nuevas reacciones adversas a COMPLERA en los sujetos con supresión virológica estable que cambiaron por COMPLERA su régimen con un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir; sin embargo, la frecuencia de las reacciones adversas se incrementó un 20% (Estudio 106) después de cambiar a COMPLERA.

Emtricitabina y tenofovir DF: las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin tratamiento previo en un ensayo clínico de fase 3 con emtricitabina y tenofovir DF en combinación con otro antirretroviral incluyeron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos incluyeron dolor abdominal, dispepsia, vómito, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

Se han informado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó con hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies que, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.

Anomalías de Laboratorio en Sujetos Adultos

En la Tabla 2, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

Tabla 2 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
		n=550	n=546
BIOQUÍMICA			
Aumento de creatinina			
Grado 1	1,1-1,3 x LSN	6%	1%

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
Grado 2	>1,3-1,8 x LSN	1%	1%
Grado 3	>1,8-3,4 x LSN	<1%	0
Grado 4	>3,4 x LSN	0	<1%
Aumento de AST			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	16%	19%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	4%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	2%	3%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	19%	22%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	5%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	1%	2%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	1,1-1,5 x LSN	6%	<1%
Grado 2	>1,5-2,5 x LSN	3%	1%
Grado 3	>2,5-5,0 x LSN	1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	200-239 mg/dL	14%	31%
Grado 2	240-300 mg/dL	6%	18%
Grado 3	>300 mg/dL	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			
Grado 1	130-159 mg/dL	13%	28%
Grado 2	160-190	5%	13%

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
	mg/dL		
Grado 3	>190 mg/dL	1%	4%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	500-750 mg/dL	1%	2%
Grado 3	751-1200 mg/dL	<1%	2%
Grado 4	>1200 mg/dL	0	1%

n = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

Nota: Los porcentajes se calcularon en función de la cantidad de sujetos en la población por intención de tratar (*intent to treat*, ITT) con emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo.

Emtricitabina o tenofovir DF: las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: aumento de amilasa pancreática ($>2,0 \times \text{LSN}$), aumento de amilasa sérica ($>175 \text{ U/L}$), aumento de lipasa ($>3,0 \times \text{LSN}$), aumento de fosfatasa alcalina ($>550 \text{ U/L}$), aumento o disminución de glucosa sérica (<40 o $>250 \text{ mg/dL}$), aumento de glucosuria ($\geq 3+$), aumento de creatina cinasa (M: $>990 \text{ U/L}$; F: $>845 \text{ U/L}$), disminución de neutrófilos ($<750/\text{mm}^3$) y aumento de hematuria (>75 hematíes/CGA).

Función suprarrenal: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), el cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol fue de 0,69 (1,12; 0,27) microgramos/dL en el grupo de rilpivirina y de 0,02 (0,48; 0,44) microgramos/dL en el grupo de efavirenz.

En el grupo de rilpivirina, 43/588 (7,3%) sujetos con un valor normal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol $<18,1$ microgramos/dL) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3,2%) sujetos en el grupo de efavirenz. De los sujetos que presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina durante el ensayo, 14 sujetos del grupo de rilpivirina y 9 sujetos del grupo de efavirenz presentaron un valor anormal en dicha prueba en la semana 96. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica de la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tasa anormal más alta en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en el grupo de rilpivirina.

Creatinina sérica: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), se produjo un pequeño aumento en la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con un cambio medio de 0,1 mg/dL (rango: de 0,3 a 0,6 mg/dL) observado hasta la semana 96. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos de base.

Lípidos séricos: en la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Tabla 3 Valores de lípidos informados en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215^a

	Datos combinados obtenidos del análisis de la semana 96 de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF				Efavirenz + FTC/TDF			
	n=550				n=546			
	N	Valor basal	Semana 96		N	Valor basal	Semana 96	
Media		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)
Colesterol total (en ayunas)	430	162	164	2	401	160	166	26
Colesterol HDL (en ayunas)	429	42	45	4	399	40	50	11
Colesterol LDL (en ayunas)	427	97	97	-1	397	96	110	14
Triglicéridos (en ayunas)	430	123	109	-14	401	127	133	6

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el período de tratamiento.

b. El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 96.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C: en los sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina en los estudios C209 y C215, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue más alta que en los sujetos sin coinfección que recibieron rilpivirina. Se observó el mismo aumento en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética a la rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos con Sujetos Pediátricos

Emtricitabina: además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (entre 3 meses de edad y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el mayor de los dos ensayos pediátricos no controlados abiertos (n=116). Para obtener más información, consulte información para prescribir de emtricitabina.

Rilpivirina: la evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, de grupo único, abierto "TMC278 C213", en el que 36 sujetos infectados por el VIH 1 que tenían entre 12 y menos de 18 años, 32 kg de peso como mínimo y que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, recibieron rilpivirina (25 mg una vez por día) en combinación con otros antirretrovirales. La duración de la exposición de los sujetos tuvo una mediana de 63,5 semanas. Ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. No se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las reacciones observadas en los adultos.

Se notificaron reacciones adversas en 19 sujetos pediátricos (52,8%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en al menos 2 sujetos (independientemente de la gravedad) incluyen cefalea (19,4%), depresión (19,4%), somnolencia (13,9%), náusea (11,1%), mareo (8,3%), dolor abdominal (8,3%), vómito (5,6%) y erupción cutánea (5,6%).

Las anomalías de laboratorio observadas fueron similares a las de los adultos. Para obtener más información, consulte la información para prescribir de rilpivirina.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278 C213, en la semana 48, el cambio medio general respecto de la situación basal en los valores de cortisol basal mostró un incremento de 1,59 (0,24; 2,93) microgramos/dL.

Seis de 30 (20%) sujetos que tenían valores normales en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol <18,1 microgramos/dL) durante el ensayo. Tres de estos sujetos presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



microgramos de corticotropina en la semana 48. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica del valor anormal en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina.

Tenofovir DF: en un ensayo clínico pediátrico realizado en sujetos de entre 12 y menos de 18 años, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir DF fueron consistentes con las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados con tenofovir DF en adultos. Para obtener más información, incluida información sobre los cambios en la densidad mineral ósea, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Experiencia Poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

COMPLERA:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de DRESS (por sus siglas en inglés de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos)

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios
Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir DF:

Trastornos del sistema inmune
Reacción alérgica, incluso angioedema

Acta No. 20 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 del metabolismo y de la nutrición
Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disnea

Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares
Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a que COMPLERA es un régimen completo, no se recomienda la coadministración con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. No se proporciona información exhaustiva acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con los componentes de COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF como monoterapias) o con COMPLERA como producto de combinación.

Fármacos que Inducen o Inhiben las Enzimas CYP3A

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTR. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Fármacos que Aumentan el pH Gástrico

La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTR. La utilización de rilpivirina con los inhibidores de la bomba de protones está contraindicada y la utilización de rilpivirina con los antagonistas del receptor de H2 requiere la administración escalonada.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y dosis altas de AINE o múltiples AINE.

Fármacos que Prolongan el Intervalo QT

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la rilpivirina y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis de COMPLERA) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas de COMPLERA cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de torsade de pointes.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones Medicamentosas Significativas

En la Tabla 4, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como medicamentos individuales, o con COMPLERA como producto de combinación o constituyen posibles interacciones medicamentosas. Para la lista de medicamentos contraindicados ver contraindicaciones.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas significativas^a

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	Administrar los antiácidos al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Anticonvulsivos: carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
Antimicobacterianos: rifampina rifapentina	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
rifabutina	↓ rilpivirina ^c	Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
		manera concomitante con COMPLERA, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.
Antimicóticos azoles: fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina ^{c,d} ↓ ketoconazol ^{c,d}	No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
Glucocorticoides (sistémicos): dexametasona (mas de un tratamiento de una dosis)	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.
Antivirales contra la hepatitis C: ledispavir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir ^c	Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con ledispavir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ Voxilaprevir deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
		con el tenofovir DF
Antagonistas de los receptores H ₂ : Cimetidina Famotidina Nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	Administrar los antagonistas de los receptores H ₂ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Productos Fitoterapeúticos: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	↓ rilpivirina	La coadministración esta contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.
Antibióticos macrólidos o cetólidos Claritromicina Eritromicina telitromicina	↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ R(-) metadona ^c ↓ S(+) metadona ^c ↔ rilpivirina ^c ↔ metadona ^c (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Inhibidores de la	↓ rilpivirina	La coadministración

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Bomba de Protones Por ejemplo: dexlansoprazol esomeprazol lansoprazol omeprazol pantoprazol rabeprazol		esta contraindicada debido al potencial de perdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.

a. Esta tabla no incluye todas las interacciones.

b. Aumento= ↑; disminución= ↓; sin efecto= ↔

c. La interacción se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son previstas.

d. Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el medicamento coadministrado. Las recomendaciones posológicas se aplican a la dosis recomendada de rilpivirina, que consiste en 25 mg una vez por día.

Fármacos sin Interacciones Observadas ni Previstas con COMPLERA

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y los siguientes medicamentos: famciclovir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o tenofovir DF.

En los estudios realizados en sujetos sanos, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, ribavirina, sofosbuvir o tacrolimús.

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, ledipasvir/sofosbuvir, noretindrona, sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, telaprevir o tenofovir DF. La rilpivirina no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina ni de la metformina.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-FEB19-US-OCT18
- Información para Prescribir Versión CO-FEB19-US-OCT18

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Pruebas previas a la iniciación y durante el tratamiento con COMPLERA

Antes o al iniciar COMPLERA, haga una prueba a los pacientes para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes del inicio de COMPLERA y durante el tratamiento con COMPLERA, en un programa clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en la orina y la proteína en la orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evalúe el fósforo sérico.

Dosis recomendada

COMPLERA es un producto de combinación de dosis fijas de tres medicamentos que contiene 200 mg de emtricitabina (FTC), 25 mg de rilpivirina (RPV) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos

Dosis recomendada durante el embarazo

Para las pacientes embarazadas que ya están en COMPLERA antes del embarazo y se eliminan virológicamente (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), se puede continuar con una tableta de COMPLERA tomada una vez al día. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina, un componente de COMPLERA, durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral se debe monitorear de cerca.

No recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave

COMPLERA no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 50 ml por minuto).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada con la administración simultánea de rifabutina

Si COMPLERA se administra conjuntamente con rifabutina, tome una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina con COMPLERA una vez al día con una comida durante toda la administración conjunta de rifabutina.

Nuevas contraindicaciones

COMPLERA está contraindicado cuando se co-administrarse con los fármacos mencionados a continuación la coadministración puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de INNTR:

- Anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- Glucocorticoide (sistémico): dexametasona (más de una dosis única)
- Productos Fitoterapéuticos: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- los inhibidores de la bomba de protones: por ejemplo, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad.
- Trastornos depresivos.
- Reaparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Pérdida ósea y defectos de la mineralización.
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas.
- Síndrome de reconstitución inmune.

Exacerbación Aguda Grave de la Hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH-1 y el VHB

Realizar análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica (HBV) en todos los pacientes con VIH-1 antes o cuando se inicie el tratamiento antirretroviral.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ejemplo, descompensación hepática y falla hepática) en pacientes coinfectados por el VHB y el

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VIH-1 que han suspendido productos que contenían emtricitabina y/o tenofovir DF, dos de los componentes de COMPLERA. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB, que interrumpen COMPLERA mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con COMPLERA. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la Hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación postratamiento de la hepatitis podría conllevar a descompensación y falla hepática

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves durante la experiencia poscomercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, al administrarse con regímenes que contienen rilpivirina. Mientras algunas reacciones cutáneas estuvieron acompañadas de síntomas inespecíficos, como fiebre, otras reacciones cutáneas estuvieron asociadas con disfunciones orgánicas, incluidas elevaciones en los análisis de bioquímica hepática sérica. Durante los ensayos clínicos de fase 3, se notificaron erupciones cutáneas relacionadas con el tratamiento cuya gravedad fue al menos de grado 2 en el 1% de los sujetos que recibía rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF. En general, la mayoría de las erupciones cutáneas fueron de grado 1 o 2, y se produjeron dentro de las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento.

El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse de inmediato si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, lo que incluye, entre otros, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, ampollas, compromiso de las mucosas, conjuntivitis, edema facial, angioedema, hepatitis o eosinofilia. Debe monitorearse el estado clínico, incluidos los parámetros de laboratorio, y se requiere iniciar un tratamiento adecuado.

Hepatotoxicidad

Se han notificado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibían un régimen con rilpivirina. Los pacientes con infección viral de hepatitis B o C subyacente o con elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes del tratamiento pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o aparición de elevaciones en las pruebas hepáticas al utilizar COMPLERA. Se han notificado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes adultos que recibían un régimen con rilpivirina y no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se recomienda llevar a cabo las correspondientes pruebas de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y monitorear la hepatotoxicidad durante el tratamiento con COMPLERA en los pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, o en los pacientes que tengan elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes de iniciar el

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. Debe considerarse el monitoreo de las pruebas hepáticas incluso en los pacientes que no tengan disfunción hepática preexistente ni otros factores de riesgo.

Trastornos Depresivos

La reacción adversa de trastornos depresivos (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, alteración del estado de ánimo, ideas negativas, intento suicida, ideación suicida) se han reportado con rilpivirina.

Los pacientes con síntomas depresivos graves deben buscar evaluación médica inmediata para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA, y si es así, determinar si los riesgos de continuar el tratamiento superan los beneficios.

Durante los ensayos de Fase 3 en adultos (N=1368) hasta las 96 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) reportados entre rilpivirina (n=686) o efavirenz (EFV, n=682) fue 9% y 8%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de severidad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos Grados 3 y 4 (sin importar la causalidad) fueron 1% para rilpivirina y efavirenz. La incidencia de la interrupción debido a trastornos depresivos entre rilpivirina o efavirenz fue 1% en cada grupo. La ideación suicida se reportó en 4 sujetos en cada grupo mientras que el intento de suicidio se reportó en 2 sujetos en el grupo de rilpivirina.

Durante el ensayo de Fase 2 en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad (N=36) que recibieron rilpivirina hasta las 48 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) fue 19,4% (7/36). La mayoría de los eventos fueron de severidad leve a moderada. La incidencia de los trastornos depresivos Grado 3 y 4 (sin importar la causalidad) fue 5,6% (2/36). Ninguno de los sujetos interrumpió el tratamiento debido a trastornos depresivos. La ideación suicida y el intento de suicidio se reportó en 1 sujetos.

Reaparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), se ha reportado con el uso de tenofovir DF.

Antes del inicio de COMPLERA, y durante el tratamiento con COMPLERA, o bajo un esquema clínicamente apropiado, debe evaluarse en todos los pacientes la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también se debe evaluar el fósforo sérico.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



COMPLERA debe evitarse con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de antiinflamatorios no esteroides [AINE]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de altas o múltiples dosis de AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo para disfunción renal que parecían estables bajo tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia renal de reemplazo. En los pacientes en riesgo de disfunción renal, si es necesario, deberán considerarse alternativas a los AINE.

El dolor persistente de los huesos o su empeoramiento, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor muscular o la debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y en los pacientes en riesgo debería realizarse de manera inmediata la evaluación de la función renal.

Emtricitabina y tenofovir DF son eliminados principalmente por los riñones; sin embargo, rilpivirina no. Debido a que **COMPLERA** es un producto de combinación y la dosis de cada componente no puede alterarse, no se recomienda **COMPLERA** en pacientes con depuración estimada de creatinina menores de 50 mL por minuto.

Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización

Densidad mineral ósea:

En los ensayos clínicos realizados en adultos infectados por el VIH 1, tenofovir DF, un componente de **COMPLERA**, estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y con aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo respecto de los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los sujetos que recibieron tenofovir DF.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en los que se evaluó el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con tenofovir DF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconoce si los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y los marcadores bioquímicos afectan la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pediátricos que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Defectos de mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF.

También se han notificado artralgiás y síntomas de dolor o debilidad muscular en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de la Respuesta Viroológica Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de COMPLERA y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de COMPLERA y posible desarrollo de resistencia debido a reducción de la exposición a rilpivirina.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a exposiciones mayores a los componentes de COMPLERA.

En personas sanas, 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) demostraron prolongar el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas a COMPLERA cuando se coadministra con un medicamento conocido por tener un riesgo de Torsade de Pointes.

Para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas ver Tabla 4.

Debe considerarse el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con COMPLERA y revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con COMPLERA.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de COMPLERA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como la infección causada por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tuberculosis), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré) que se produjeron en el contexto de una reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable y puede tener lugar muchos meses después del inicio del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH- 1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad
- Trastornos Depresivos.
- Reaparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal.
- Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluido el TDF y FTC , componentes de COMPLERA, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse en todos los pacientes que presenten resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con un determinado fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los ensayos clínicos realizados con otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes Adultos

En sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Estudios C209 y C215

La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados obtenidos hasta la semana 96 de 1368 sujetos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 sujetos recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (n=550) recibió emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (13)]. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 104 semanas.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas observadas hasta la semana 96 en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones adversas observadas en este subconjunto de sujetos fueron consistentes, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios (consulte la información para prescribir de rilpivirina).

La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF debido a reacciones adversas, independientemente de la gravedad, fue del 2% y del 5%, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento consistieron en trastornos psiquiátricos: 9 (1,6%) sujetos del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y 12 (2,2%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF. Se produjeron eventos de erupción cutánea que provocaron la suspensión del tratamiento en 1 (0,2%) sujeto del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y en 10 (1,8%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF.

Reacciones adversas frecuentes: en la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas seleccionadas^a (Grados 2-4) que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Término preferido	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	n=550	n=546
Trastornos depresivos ^b	2%	2%
Cefalea	2%	2%
Insomnio	2%	2%
Sueños anormales	1%	3%
Mareo	1%	7%
Nausea	1%	2%
Erupción cutánea	1%	5%

- c. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecieron con el tratamiento de grados 2 a 4 que se evaluaron como relacionados con el fármaco del estudio.
- d. Incluyen las reacciones adversas informadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

Rilpivirina: las reacciones adversas de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se ocurrieron en menos del 2% de los sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686) en los estudios clínicos C209 y C215 incluyen (agrupadas por sistema corporal): vómito, diarrea, molestias abdominales, dolor abdominal, fatiga, colecistitis, coledocitis, disminución del apetito, somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis mesangioproliferativa y nefrolitiasis.

En Sujetos Adultos Infeccionados por el VIH 1 con Supresión Viroológica

No se identificaron nuevas reacciones adversas a COMPLERA en los sujetos con supresión virológica estable que cambiaron por COMPLERA su régimen con un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir; sin embargo, la frecuencia de las reacciones adversas se incrementó un 20% (Estudio 106) después de cambiar a COMPLERA.

Emtricitabina y tenofovir DF: las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin tratamiento previo en un ensayo clínico de fase 3 con emtricitabina y tenofovir DF en combinación con otro antirretroviral incluyeron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Las reacciones adversas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se produjeron en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos incluyeron dolor abdominal, dispepsia, vómito, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

Se han informado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó con hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies que, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.

Anomalías de Laboratorio en Sujetos Adultos

En la Tabla 2, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

Tabla 2 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
		n=550	n=546
BIOQUÍMICA			
Aumento de creatinina			
Grado 1	1,1-1,3 x LSN	6%	1%
Grado 2	>1,3-1,8 x LSN	1%	1%
Grado 3	>1,8-3,4 x LSN	<1%	0
Grado 4	>3,4 x LSN	0	<1%
Aumento de AST			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	16%	19%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	4%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x	2%	3%

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
	LSN		
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	19%	22%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	5%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	1%	2%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	1,1-1,5 x LSN	6%	<1%
Grado 2	>1,5-2,5 x LSN	3%	1%
Grado 3	>2,5-5,0 x LSN	1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	200-239 mg/dL	14%	31%
Grado 2	240-300 mg/dL	6%	18%
Grado 3	>300 mg/dL	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			
Grado 1	130-159 mg/dL	13%	28%
Grado 2	160-190 mg/dL	5%	13%
Grado 3	>190 mg/dL	1%	4%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	500-750 mg/dL	1%	2%
Grado 3	751-1200 mg/dL	<1%	2%
Grado 4	>1200 mg/dL	0	1%

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



n = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

Nota: Los porcentajes se calcularon en función de la cantidad de sujetos en la población por intención de tratar (*intent to treat*, ITT) con emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo.

Emtricitabina o tenofovir DF: las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: aumento de amilasa pancreática ($>2,0 \times \text{LSN}$), aumento de amilasa sérica ($>175 \text{ U/L}$), aumento de lipasa ($>3,0 \times \text{LSN}$), aumento de fosfatasa alcalina ($>550 \text{ U/L}$), aumento o disminución de glucosa sérica (<40 o $>250 \text{ mg/dL}$), aumento de glucosuria ($\geq 3+$), aumento de creatinina cinasa (M: $>990 \text{ U/L}$; F: $>845 \text{ U/L}$), disminución de neutrófilos ($<750/\text{mm}^3$) y aumento de hematuria (>75 hematíes/CGA).

Función suprarrenal: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), el cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol fue de 0,69 (1,12; 0,27) microgramos/dL en el grupo de rilpivirina y de 0,02 (0,48; 0,44) microgramos/dL en el grupo de efavirenz.

En el grupo de rilpivirina, 43/588 (7,3%) sujetos con un valor normal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol $<18,1$ microgramos/dL) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3,2%) sujetos en el grupo de efavirenz. De los sujetos que presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina durante el ensayo, 14 sujetos del grupo de rilpivirina y 9 sujetos del grupo de efavirenz presentaron un valor anormal en dicha prueba en la semana 96. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica de la tasa anormal más alta en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en el grupo de rilpivirina.

Creatinina sérica: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), se produjo un pequeño aumento en la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con un cambio medio de 0,1 mg/dL (rango: de 0,3 a 0,6 mg/dL) observado hasta la semana 96. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos de base.

Lípidos séricos: en la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Tabla 3 Valores de lípidos informados en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215^a

	Datos combinados obtenidos del análisis de la semana 96 de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF				Efavirenz + FTC/TDF			
	n=550				n=546			
	N	Valor basal	Semana 96		N	Valor basal	Semana 96	
Media		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)
Colesterol total (en ayunas)	430	162	164	2	401	160	186	26
Colesterol HDL (en ayunas)	429	42	45	4	399	40	50	11
Colesterol LDL (en ayunas)	427	97	97	-1	397	96	110	14
Triglicéridos (en ayunas)	430	123	109	-14	401	127	133	6

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el período de tratamiento.

b. El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 96.

Sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C: en los sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina en los estudios C209 y C215, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue más alta que en los sujetos sin coinfección que recibieron rilpivirina. Se observó el mismo aumento en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética a la rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos con Sujetos Pediátricos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Emtricitabina: además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (entre 3 meses de edad y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el mayor de los dos ensayos pediátricos no controlados abiertos (n=116). Para obtener más información, consulte información para prescribir de emtricitabina.

Rilpivirina: la evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, de grupo único, abierto “TMC278 C213”, en el que 36 sujetos infectados por el VIH 1 que tenían entre 12 y menos de 18 años, 32 kg de peso como mínimo y que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, recibieron rilpivirina (25 mg una vez por día) en combinación con otros antirretrovirales. La duración de la exposición de los sujetos tuvo una mediana de 63,5 semanas. Ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. No se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las reacciones observadas en los adultos.

Se notificaron reacciones adversas en 19 sujetos pediátricos (52,8%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en al menos 2 sujetos (independientemente de la gravedad) incluyen cefalea (19,4%), depresión (19,4%), somnolencia (13,9%), náusea (11,1%), mareo (8,3%), dolor abdominal (8,3%), vómito (5,6%) y erupción cutánea (5,6%).

Las anomalías de laboratorio observadas fueron similares a las de los adultos. Para obtener más información, consulte la información para prescribir de rilpivirina.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278 C213, en la semana 48, el cambio medio general respecto de la situación basal en los valores de cortisol basal mostró un incremento de 1,59 (0,24; 2,93) microgramos/dL.

Seis de 30 (20%) sujetos que tenían valores normales en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol <18,1 microgramos/dL) durante el ensayo. Tres de estos sujetos presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la semana 48. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica del valor anormal en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tenofovir DF: en un ensayo clínico pediátrico realizado en sujetos de entre 12 y menos de 18 años, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir DF fueron consistentes con las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados con tenofovir DF en adultos. Para obtener más información, incluida información sobre los cambios en la densidad mineral ósea, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Experiencia Poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

COMPLERA:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de DRESS (por sus siglas en inglés de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos)

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios
Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir DF:

Trastornos del sistema inmune
Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a que COMPLERA es un régimen completo, no se recomienda la coadministración con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. No se proporciona información exhaustiva acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con los componentes de COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF como monoterapias) o con COMPLERA como producto de combinación.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos que Inducen o Inhiben las Enzimas CYP3A

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTR. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Fármacos que Aumentan el pH Gástrico

La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTR. La utilización de rilpivirina con los inhibidores de la bomba de protones está contraindicada y la utilización de rilpivirina con los antagonistas del receptor de H2 requiere la administración escalonada.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y dosis altas de AINE o múltiples AINE.

Fármacos que Prolongan el Intervalo QT

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la rilpivirina y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis de COMPLERA) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas de COMPLERA cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de torsade de pointes.

Interacciones Medicamentosas Significativas

Acta No. 20 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 resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como medicamentos individuales, o con COMPLERA como producto de combinación o constituyen posibles interacciones medicamentosas. Para la lista de medicamentos contraindicados ver contraindicaciones.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas significativas^a

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	Administrar los antiácidos al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Anticonvulsivos: carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
Antimicobacterianos: rifampina rifapentina	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
rifabutina	↓ rilpivirina ^c	Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con COMPLERA, junto con alimentos,

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
		durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.
Antimicóticos azoles: fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina ^{c,d} ↓ ketoconazol ^{c,d}	No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
Glucocorticoides (sistémicos): dexametasona (mas de un tratamiento de una dosis)	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.
Antivirales contra la hepatitis C: ledispavir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir ^c	Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con ledispasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ Voxilaprevir deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF
Antagonistas de los receptores H ₂ : Cimetidina	↔ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada)	Administrar los antagonistas de los receptores H ₂ al

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Famotidina Nizatidina ranitidina	12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Productos Fitoterapéuticos: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	↓ rilpivirina	La coadministración esta contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.
Antibióticos macrólidos o cetólidos Claritromicina Eritromicina telitromicina	↑rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
Analgésicos narcóticos: metadona	↓R(-) metadona ^c ↓S(+) metadona ^c ↔ rilpivirina ^c ↔ metadona ^c (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Inhibidores de la Bomba de Protones Por ejemplo: dexlansoprazol esomeprazol lansoprazol	↓rilpivirina	La coadministración esta contraindicada debido al potencial de perdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.

Acta No. 20 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

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
omeprazol pantoprazol rabeprazol		

a. Esta tabla no incluye todas las interacciones.

b. Aumento= ↑; disminución= ↓; sin efecto= ↔

c. La interacción se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son previstas.

d. Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el medicamento coadministrado. Las recomendaciones posológicas se aplican a la dosis recomendada de rilpivirina, que consiste en 25 mg una vez por día.

Fármacos sin Interacciones Observadas ni Previstas con COMPLERA

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y los siguientes medicamentos: famciclovir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o tenofovir DF.

En los estudios realizados en sujetos sanos, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, ribavirina, sofosbuvir o tacrolímús.

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, ledipasvir/sofosbuvir, noretindrona, sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, telaprevir o tenofovir DF. La rilpivirina no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina ni de la metformina.

3.1.9.5. KYLEENA®

Expediente : 20104320
Radicado : 20191083198
Fecha : 06/05/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada sistema intrauterino contiene 19.5 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica: Dispositivo intrauterino

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:
Anticonceptivo

Contraindicaciones:

- embarazo
- enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente, o condiciones relacionadas con
- un riesgo elevado de infecciones pélvicas
- cervicitis o vaginitis aguda
- endometritis postparto o aborto infectado durante los últimos tres meses
- neoplasia del cuello uterino
- malignidad uterina o del cuello uterino
- tumores dependientes de progestágeno
- sangrado uterino anormal de etiología desconocida
- anomalía uterina congénita o adquirida incluidos los fibroides que interfieren con la
- colocación y/o la retención del sistema intrauterino (es decir si deforman la cavidad uterina)
- enfermedad hepática aguda o tumor hepático
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: sofitta puede utilizarse con precaución después de la consulta con un especialista, o debe considerarse el retiro del sistema si existe o surge por primera vez alguna de las siguientes condiciones:

- migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen
- isquemia cerebral transitoria.
- cefalea excepcionalmente severa
- ictericia
- incremento notable en la presión sanguínea
- enfermedad arterial severa tal como accidente cerebrovascular o infarto al miocardio

Sofitta puede utilizarse con precaución en mujeres que tienen enfermedad cardíaca congénita o enfermedad cardíaca valvular con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel a baja dosis puede afectar la tolerancia a la glucosa, y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada en usuarias diabéticas de sofitta.

Exploración / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer sobre los beneficios y los riesgos de Sofitta. Se debe realizar una exploración física que incluya una exploración pélvica y una exploración de los senos. Se debe realizar un frotis cervical según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Deben excluirse el embarazo y las

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales deben ser tratadas con éxito antes de la colocación. Deben determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante el posicionamiento de sofitta en el fondo uterino con el fin de maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Se deben seguir las instrucciones de colocación de manera cuidadosa.

Se debe hacer énfasis para la capacitación en la técnica correcta de colocación.

La colocación y el retiro pueden estar relacionadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (por ejemplo síncope, o una convulsión en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer de 4 a 12 semanas después de la colocación y una vez al año a partir de ese momento, o con mayor frecuencia si así se indica clínicamente.

Sofitta no debe utilizarse como un anticonceptivo poscoital.

El goteo y el sangrado irregular son comunes en los primeros meses de terapia con todos los Siu-Ing incluidos sofitta. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el paso del tiempo, se deben realizar medidas adecuadas de diagnóstico ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de enfermedad endometrial: pólipos, hiperplasia o cáncer.

Sangrado infrecuente / amenorrea

El sangrado infrecuente y/o la amenorrea se desarrollan de manera gradual. Para el final del quinto año, aproximadamente el 26.4 % y el 22.6% de las usuarias desarrollaron sangrado infrecuente y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar el embarazo si no ocurre la menstruación dentro de 6 semanas a partir del inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se debe evaluar por completo a las pacientes para factores de riesgo asociados con infección pélvica (por ejemplo varias parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, historia previa de epi). Las infecciones pélvicas tales como la enfermedad pélvica inflamatoria. Pueden tener consecuencias serias y esto puede deteriorar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir infección severa o sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación del Diu, aunque esto ocurre con una frecuencia extremadamente baja.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente o si una infección aguda es seria o no responde al tratamiento, sofitta debe ser extraído.

Expulsión

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos con sofitta, la incidencia de expulsión fue baja y en el mismo rango que el reportado para otros diu y siu-Ing. Los síntomas de la expulsión parcial o completa de Sofitta pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, puede ocurrir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona la disminución o la pérdida de protección anticonceptiva. Debido a que sofitta disminuye normalmente el sangrado menstrual con el paso del tiempo, un incremento de sangrado menstrual puede ser indicador de una expulsión.

Un sofitta parcialmente expulsado debe ser extraído. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe asesorar a la mujer sobre cómo revisar los hilos de sofitta y se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su profesional de la salud si no puede sentir los hilos.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración del cuerpo del útero o del cérvix con un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la colocación y puede disminuir la efectividad de sofitta. Tal sistema debe extraerse.

En un gran estudio de cohorte prospectivo comparativo no intervencional en usuarias de otros diu (n = 61448 mujeres), la incidencia de perforación fue de 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de otro siu-Ing, y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de diu de cobre.

El estudio demostró que tanto el período de lactancia al momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 inserciones para la cohorte completa del estudio, estratificada por período de lactancia y tiempo a partir del parto al momento de la colocación (mujeres que han tenido hijos).

Lactancia al momento de la colocación	sin lactancia al momento de la colocación
---------------------------------------	---

Colocación < 36 semanas después del parto.	5.6
--	-----

(ic del 95% 3.9-7.9;n=6047 inserciones)	1.7
---	-----

(ic del 95% 0.8-3.1;n=5927 inserciones)	
---	--

Colocación > 36 semanas después del parto	1.6
---	-----

(ic del 95% 0.0-9.1: n=608)	0.7
-----------------------------	-----

(ic del 95% 0.5-1.1: n=41910)	
-------------------------------	--

La posibilidad de perforación puede aumentar en mujeres con útero en retroversión fija.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo ectópico

Las mujeres con una historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo elevado de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal bajo - especialmente en relación con períodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Las mujeres que se embarazan mientras utilizan sofitta deben ser evaluadas para un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de sofitta es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se embaraza con sofitta in situ, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico.

La incidencia global de embarazo ectópico con sofitta es de aproximadamente 0.20 por cada 100 mujeres-año.

Hilos no visibles

Si los hilos de extracción no son visibles en el cérvix en exploraciones de seguimiento, se debe excluir un embarazo. Es posible que los hilos hayan ingresado al útero o al canal del cuello uterino y pueden volver a aparecer durante el siguiente período menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden ubicarse, generalmente, explorando suavemente el canal del cuello uterino con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar los hilos, se debe considerar la posibilidad de expulsión o perforación.

Se puede utilizar una evaluación con ultrasonido para determinar la posición del siu-Ing. Si no está disponible o no se tiene éxito con el ultrasonido, se pueden utilizar rayos x para localizar sofitta.

Quistes ováricos / folículos ováricos alargados

Debido a que el efecto anticonceptivo de sofitta se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil.

Algunas veces la atresia del folículo se retrasa y puede continuar la foliculogénesis. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Se han reportado quistes ováricos (incluidos los quistes ováricos hemorrágicos y rotos) durante el transcurso de los ensayos clínicos como un evento adverso por lo menos una vez en aproximadamente el 22.2% de las mujeres que utilizan sofitta. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden estar acompañados por dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados vuelven a la normalidad de manera espontánea tras observación de dos a tres meses. Si un folículo agrandado no vuelve a la normalidad de manera espontánea, el monitoreo continuo por ultrasonido y otras medidas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnósticas / terapéuticas pueden ser adecuados. Rara vez se puede requerir intervención quirúrgica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 04
- Información para Prescribir Versión 04

Nueva dosificación

Posología:

Kyleena® se coloca en la cavidad uterina y es efectivo hasta por 5 años.

La tasa de liberación in vivo es de aproximadamente 17.5 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 15.3 µg/24 horas después de 60 días y a 9.8 µg/24 horas después de 1 año. Después disminuye progresivamente a 7.4 µg/24 horas al cabo de 5 años. La tasa de liberación in vivo promedio de levonorgestrel es de aproximadamente 12.6 µg/24 horas durante el primer año y 9.0 µg/24 horas durante el período de 5 años.

Kyleena®, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de colocación, tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.2 % en 1 año y una tasa acumulada de falla de aproximadamente el 1.4 % en 5 años. La tasa de falla también incluye embarazos debidos a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas.

Colocación y retiro / reemplazo

Se recomienda que Kyleena® sólo sea colocado por médicos / profesionales de la salud que tengan experiencia en colocar el SIU-LNG y/o que hayan tenido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Kyleena®.

Kyleena® debe colocarse en la cavidad uterina dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Kyleena® debería colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Kyleena® puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Kyleena® no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección “Advertencias y precauciones de empleo”).

Kyleena® puede reemplazarse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo. Kyleena® también puede colocarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las colocaciones postparto deben posponerse hasta que el útero esté completamente involucionado, sin embargo no antes de 6 semanas después del parto. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o de sangrado o dolor excepcional durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Kyleena® puede distinguirse de otros SIU-LNG mediante la combinación de la visibilidad del anillo de plata en ultrasonido y el color azul de los hilos de extracción. El marco en forma de T de Kyleena® contiene sulfato de bario, lo que lo hace visible en un examen de rayos X.

Kyleena® se extrae jalando suavemente los hilos con una pinza. Si los hilos no son visibles y se encuentra que el SIU-LNG está en la cavidad uterina en una evaluación con ultrasonido, puede retirarse utilizando una pinza delgada. Esto puede requerir dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema debe retirarse a más tardar al final del quinto año. Si la mujer desea continuar usando el mismo método, se puede colocar un sistema nuevo inmediatamente después de retirar el sistema original.

Si no se desea un embarazo, el retiro debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación, siempre que la mujer experimente menstruaciones regulares. Si el sistema se retira en algún otro momento durante el ciclo o si la mujer no presenta menstruaciones regulares y la mujer ha tenido relaciones sexuales dentro de una semana, ella está en riesgo de embarazarse. Para asegurar una anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un sistema nuevo o se debe iniciar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Después del retiro de Kyleena®, el sistema debe ser examinado para asegurar que está intacto.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Instrucciones de uso y manejo

Kyleena® es suministrado en un paquete estéril dentro de un dispositivo de colocación integrado que permite una carga única. El empaque no debe abrirse hasta que sea necesario para la colocación. Una vez abierto, el producto expuesto debe manejarse utilizando técnicas asépticas. Si el sello del paquete estéril se rompe, o si se ve comprometido, no se debe utilizar el producto (ver la sección “Instrucciones de uso y manejo”).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricas

La seguridad y la eficacia de Kyleena® se han estudiado en mujeres de 18 años de edad o más. Se espera que la seguridad y la eficacia sean las mismas para adolescentes post-menárgicas menores de 18 años que para usuarias de 18 años de edad o más. El perfil de seguridad de otro SIU-LNG de menor dosis observado en un estudio de 304 adolescentes post-menárgicas fue consistente con el de la población adulta (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”). No existe indicación para el uso de Kyleena® antes de la menarquía.

Pacientes geriátricas

Kyleena® no está indicado para su uso en mujeres postmenopáusicas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Kyleena® no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Kyleena® está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o con tumor hepático (ver la sección “Contraindicaciones”).

Pacientes con insuficiencia renal

Kyleena® no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia renal

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Kyleena® puede utilizarse con precaución después de la consulta con un especialista, o debe considerarse el retiro del sistema si existe o surge por primera vez alguna de las siguientes condiciones:

- migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria
- cefalea excepcionalmente severa
- ictericia

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- incremento notable en la presión sanguínea
- enfermedad arterial severa tal como accidente cerebrovascular o infarto al miocardio

Kyleena® puede utilizarse con precaución en mujeres que tienen enfermedad cardíaca congénita o enfermedad cardíaca valvular con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel a baja dosis puede afectar la tolerancia a la glucosa, y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada en usuarias diabéticas de Kyleena®. Sin embargo, por lo general no es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan un SIU-LNG.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer sobre los beneficios y los riesgos de Kyleena®. Se debe realizar una exploración física que incluya una exploración pélvica y una exploración de los senos. Se debe realizar un frotis cervical según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Deben excluirse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales deben ser tratadas con éxito antes de la colocación. Deben determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante el posicionamiento de Kyleena® en el fondo uterino con el fin de maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Se deben seguir las instrucciones de colocación de manera cuidadosa.

Se debe hacer énfasis para la capacitación en la técnica correcta de colocación.

La colocación y el retiro pueden estar relacionadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (por ejemplo síncope, o una convulsión en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer de 4 a 12 semanas después de la colocación y una vez al año a partir de ese momento, o con mayor frecuencia si así se indica clínicamente.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyleena® no debe utilizarse como un anticonceptivo poscoital.

El goteo y el sangrado irregular son comunes en los primeros meses de terapia con todos los SIU-LNG incluido Kyleena®. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el paso del tiempo, se deben realizar medidas adecuadas de diagnóstico ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de enfermedad endometrial: pólipos, hiperplasia o cáncer.

Sangrado infrecuente / Amenorrea

El sangrado infrecuente y/o la amenorrea se desarrollan de manera gradual. Para el final del quinto año, aproximadamente el 26.4 % y el 22.6% de las usuarias desarrollaron sangrado infrecuente y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar el embarazo si no ocurre la menstruación dentro de 6 semanas a partir del inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se ha reportado infección pélvica durante el uso de cualquier SIU-LNG o DIU. Aunque Kyleena® y el dispositivo de colocación son estériles pueden, debido a la contaminación bacteriana durante la colocación del SIU-LNG, convertirse en un vehículo para el transporte microbiano hacia el tracto genital superior. En ensayos clínicos, se observó enfermedad pélvica inflamatoria con más frecuencia al inicio del uso de Kyleena®, lo que es consistente con los datos publicados para los DIU de cobre, en donde la tasa más elevada de enfermedad pélvica inflamatoria ocurre durante las primeras 3 semanas después de la colocación y disminuye a partir de ese momento.

Se debe evaluar por completo a las pacientes para factores de riesgo asociados con infección pélvica (por ejemplo varias parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, historia previa de EPI). Las infecciones pélvicas tales como la enfermedad pélvica inflamatoria pueden tener consecuencias serias y esto puede deteriorar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir infección severa o sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación del DIU, aunque esto ocurre con una frecuencia extremadamente baja.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrentes o si una infección aguda es seria o no responde al tratamiento, Kyleena® debe ser extraído.

Expulsión

En ensayos clínicos con Kyleena®, la incidencia de expulsión fue baja y en el mismo rango que el reportado para otros DIU y SIU-LNG. Los síntomas de la expulsión parcial o completa

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Kyleena® pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, puede ocurrir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona la disminución o la pérdida de protección anticonceptiva. Debido a que Kyleena® disminuye normalmente el sangrado menstrual con el paso del tiempo, un incremento de sangrado menstrual puede ser indicador de una expulsión.

Un Kyleena® parcialmente expulsado debe ser extraído. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe asesorar a la mujer sobre cómo revisar los hilos de Kyleena® y se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su profesional de la salud si no puede sentir los hilos.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración del cuerpo del útero o del cérvix con un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la efectividad de Kyleena®. Tal sistema debe extraerse.

En un gran estudio de cohorte prospectivo comparativo no intervencional en usuarias de otros DIU (N = 61448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1.3 (IC del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1.4 (IC del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan otro SIU-LNG o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6- 2.5) por cada 1000 colocaciones.

El estudio demostró que tanto el período de lactancia al momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para la cohorte completa del estudio observada durante 1 año, estratificada por período de lactancia y tiempo a partir del parto al momento de la colocación (mujeres que han tenido hijos)

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación $\leq$ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 inserciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 inserciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 inserciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 inserciones)

La posibilidad de perforación puede aumentar en mujeres con útero en retroversión fija.

Embarazo ectópico

Las mujeres con una historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo elevado de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal bajo – especialmente en relación con períodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Las mujeres que se embarazan mientras utilizan Kyleena® deben ser evaluadas para un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Kyleena® es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se embaraza con Kyleena® in situ, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico.

La incidencia global de embarazo ectópico con Kyleena® es de aproximadamente 0.20 por cada 100 mujeres-año.

Hilos no visibles

Si los hilos de extracción no son visibles en el cérvix en exploraciones de seguimiento, se debe excluir un embarazo. Es posible que los hilos hayan ingresado al útero o al canal del cuello uterino y pueden volver a aparecer durante el siguiente período menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden ubicarse, generalmente, explorando suavemente el canal del cuello uterino con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar los hilos, se debe considerar la posibilidad de expulsión o perforación. Se puede utilizar una evaluación con ultrasonido para determinar la posición del SIU-LNG. Si no está disponible o no se tiene éxito con el ultrasonido, se pueden utilizar rayos X para localizar Kyleena®.

Quistes ováricos / folículos ováricos alargados

Debido a que el efecto anticonceptivo de Kyleena® se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia del folículo se retrasa y puede continuar la foliculogénesis. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Se han reportado quistes ováricos (incluidos los quistes ováricos hemorrágicos y rotos) durante el transcurso de los ensayos clínicos como un evento adverso por lo menos una vez en

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente el 22.2% de las mujeres que utilizan Kyleena®. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden estar acompañados por dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados vuelven a la normalidad de manera espontánea tras observación de dos a tres meses. Si un folículo agrandado no vuelve a la normalidad de manera espontánea, el monitoreo continuo por ultrasonido y otras medidas diagnósticas / terapéuticas pueden ser adecuados. Rara vez se puede requerir intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimentan cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Kyleena®. Con el paso del tiempo, la frecuencia de la amenorrea y el sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado, irregular y frecuente disminuye. Se observaron los siguientes patrones de sangrado en ensayos clínicos con Kyleena®:

Patrones de sangrado por período de referencia de 90 días

Kyleena®	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Fin del año 1	Fin del año 3	Fin del año 5
Amenorrea	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Sangrado infrecuente	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Sangrado frecuente	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Sangrado prolongado*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Sangrado irregular	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Las mujeres con sangrado prolongado también pueden ser incluidas en una de las otras categorías (excl. amenorrea)

Lista en tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de Reacciones Adversas del Fármaco (ADR) reportadas con Kyleena® se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas en orden de severidad decreciente. La tabla a continuación reporta las reacciones adversas por clases de órganos y sistemas del MedDRA (SOC MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en los ensayos clínicos en la indicación de anticoncepción, incluidas 1697 mujeres y 5225.52 mujeres-año con Kyleena®.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuente ($\geq 1/10$),
frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
muy poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
infrecuente ($< 1/10,000$).

Tabla 2: reacciones adversas del fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1697 mujeres (5225.52 mujeres-año)

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Cambios en el sangrado incluidos sangrado menstrual aumentado y disminuido, goteo, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ malestar en los senos Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital	Perforación uterina**		

* Se debían reportar los quistes ováricos como EA si eran quistes anormales y no funcionales y/o si tenían un diámetro > 3 cm en evaluación por ultrasonido.

**Esta frecuencia se basa en un amplio estudio prospectivo, comparativo y no intervencional de cohortes, con mujeres que utilizaban otro SIU-LNG y DIU de cobre, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). En ensayos clínicos con Kyleena® que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.



Descripción de determinadas reacciones adversas

Con el uso de SIU-LNG, se han reportado casos de hipersensibilidad incluidos prurito, urticaria y angioedema.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Kyleena®, incrementa el riesgo relativo de embarazo ectópico.

La pareja puede sentir los hilos de extracción durante las relaciones sexuales.

Se han reportado las siguientes ADR en relación con el procedimiento de colocación o de extracción de Kyleena®:

Dolor por el procedimiento terapéutico, sangrado por el procedimiento terapéutico, reacción vasovagal relacionada con la colocación con mareo o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente con epilepsia.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación de un DIU (ver la sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo')

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 04**
- **Información para Prescribir Versión 04**

Nueva dosificación

Posología:

Kyleena® se coloca en la cavidad uterina y es efectivo hasta por 5 años.

La tasa de liberación in vivo es de aproximadamente 17.5 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 15.3 µg/24 horas después de 60 días y a 9.8 µg/24 horas después de 1 año. Después disminuye progresivamente a 7.4 µg/24 horas al cabo de 5 años. La tasa de liberación in vivo promedio de levonorgestrel es de aproximadamente 12.6 µg/24 horas durante el primer año y 9.0 µg/24 horas durante el período de 5 años.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyleena®, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de colocación, tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.2 % en 1 año y una tasa acumulada de falla de aproximadamente el 1.4 % en 5 años. La tasa de falla también incluye embarazos debidos a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas.

Colocación y retiro / reemplazo

Se recomienda que Kyleena® sólo sea colocado por médicos / profesionales de la salud que tengan experiencia en colocar el SIU-LNG y/o que hayan tenido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Kyleena®.

Kyleena® debe colocarse en la cavidad uterina dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Kyleena® debería colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Kyleena® puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Kyleena® no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital.

Kyleena® puede reemplazarse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo. Kyleena® también puede colocarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las colocaciones postparto deben posponerse hasta que el útero esté completamente involucionado, sin embargo no antes de 6 semanas después del parto. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o de sangrado o dolor excepcional durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Kyleena® puede distinguirse de otros SIU-LNG mediante la combinación de la visibilidad del anillo de plata en ultrasonido y el color azul de los hilos de extracción. El marco en forma de T de Kyleena® contiene sulfato de bario, lo que lo hace visible en un examen de rayos X.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyleena® se extrae jalando suavemente los hilos con una pinza. Si los hilos no son visibles y se encuentra que el SIU-LNG está en la cavidad uterina en una evaluación con ultrasonido, puede retirarse utilizando una pinza delgada. Esto puede requerir dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema debe retirarse a más tardar al final del quinto año. Si la mujer desea continuar usando el mismo método, se puede colocar un sistema nuevo inmediatamente después de retirar el sistema original.

Si no se desea un embarazo, el retiro debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación, siempre que la mujer experimente menstruaciones regulares. Si el sistema se retira en algún otro momento durante el ciclo o si la mujer no presenta menstruaciones regulares y la mujer ha tenido relaciones sexuales dentro de una semana, ella está en riesgo de embarazarse. Para asegurar una anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un sistema nuevo o se debe iniciar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Después del retiro de Kyleena®, el sistema debe ser examinado para asegurar que está intacto.

Instrucciones de uso y manejo

Kyleena® es suministrado en un paquete estéril dentro de un dispositivo de colocación integrado que permite una carga única. El empaque no debe abrirse hasta que sea necesario para la colocación. Una vez abierto, el producto expuesto debe manejarse utilizando técnicas asépticas. Si el sello del paquete estéril se rompe, o si se ve comprometido, no se debe utilizar el producto.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricas

La seguridad y la eficacia de Kyleena® se han estudiado en mujeres de 18 años de edad o más. Se espera que la seguridad y la eficacia sean las mismas para adolescentes post-menárquicas menores de 18 años que para usuarias de 18 años de edad o más. El perfil de seguridad de otro SIU-LNG de menor dosis observado en un estudio de 304 adolescentes post-menárquicas fue consistente con el de la población adulta. No existe indicación para el uso de Kyleena® antes de la menarquia.

Pacientes geriátricas

Kyleena® no está indicado para su uso en mujeres postmenopáusicas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyleena® no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Kyleena® está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o con tumor hepático.

Pacientes con insuficiencia renal

Kyleena® no ha sido estudiado en mujeres con insuficiencia renal

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Kyleena® puede utilizarse con precaución después de la consulta con un especialista, o debe considerarse el retiro del sistema si existe o surge por primera vez alguna de las siguientes condiciones:

- **migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria**
- **cefalea excepcionalmente severa**
- **ictericia**
- **incremento notable en la presión sanguínea**
- **enfermedad arterial severa tal como accidente cerebrovascular o infarto al miocardio**

Kyleena® puede utilizarse con precaución en mujeres que tienen enfermedad cardíaca congénita o enfermedad cardíaca valvular con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel a baja dosis puede afectar la tolerancia a la glucosa, y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada en usuarias diabéticas de Kyleena®. Sin embargo, por lo general no es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan un SIU-LNG.

- **No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.**
- **La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.**

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploración / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer sobre los beneficios y los riesgos de Kyleena®. Se debe realizar una exploración física que incluya una exploración pélvica y una exploración de los senos. Se debe realizar un frotis cervical según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Deben excluirse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales deben ser tratadas con éxito antes de la colocación. Deben determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante el posicionamiento de Kyleena® en el fondo uterino con el fin de maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Se deben seguir las instrucciones de colocación de manera cuidadosa.

Se debe hacer énfasis para la capacitación en la técnica correcta de colocación.

La colocación y el retiro pueden estar relacionadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (por ejemplo síncope, o una convulsión en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer de 4 a 12 semanas después de la colocación y una vez al año a partir de ese momento, o con mayor frecuencia si así se indica clínicamente.

Kyleena® no debe utilizarse como un anticonceptivo poscoital.

El goteo y el sangrado irregular son comunes en los primeros meses de terapia con todos los SIU-LNG incluido Kyleena®. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el paso del tiempo, se deben realizar medidas adecuadas de diagnóstico ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de enfermedad endometrial: pólipos, hiperplasia o cáncer.

Sangrado infrecuente / Amenorrea

El sangrado infrecuente y/o la amenorrea se desarrollan de manera gradual. Para el final del quinto año, aproximadamente el 26.4 % y el 22.6% de las usuarias desarrollaron sangrado infrecuente y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar el embarazo si no ocurre la menstruación dentro de 6 semanas a partir del inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se ha reportado infección pélvica durante el uso de cualquier SIU-LNG o DIU. Aunque Kyleena® y el dispositivo de colocación son estériles pueden, debido a la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contaminación bacteriana durante la colocación del SIU-LNG, convertirse en un vehículo para el transporte microbiano hacia el tracto genital superior. En ensayos clínicos, se observó enfermedad pélvica inflamatoria con más frecuencia al inicio del uso de Kyleena®, lo que es consistente con los datos publicados para los DIU de cobre, en donde la tasa más elevada de enfermedad pélvica inflamatoria ocurre durante las primeras 3 semanas después de la colocación y disminuye a partir de ese momento.

Se debe evaluar por completo a las pacientes para factores de riesgo asociados con infección pélvica (por ejemplo varias parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, historia previa de EPI). Las infecciones pélvicas tales como la enfermedad pélvica inflamatoria pueden tener consecuencias serias y esto puede deteriorar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir infección severa o sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación del DIU, aunque esto ocurre con una frecuencia extremadamente baja.

Si una mujer presenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrentes o si una infección aguda es seria o no responde al tratamiento, Kyleena® debe ser extraído.

Expulsión

En ensayos clínicos con Kyleena®, la incidencia de expulsión fue baja y en el mismo rango que el reportado para otros DIU y SIU-LNG. Los síntomas de la expulsión parcial o completa de Kyleena® pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, puede ocurrir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona la disminución o la pérdida de protección anticonceptiva. Debido a que Kyleena® disminuye normalmente el sangrado menstrual con el paso del tiempo, un incremento de sangrado menstrual puede ser indicador de una expulsión.

Un Kyleena® parcialmente expulsado debe ser extraído. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe asesorar a la mujer sobre cómo revisar los hilos de Kyleena® y se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su profesional de la salud si no puede sentir los hilos.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración del cuerpo del útero o del cérvix con un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la efectividad de Kyleena®. Tal sistema debe extraerse.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un gran estudio de cohorte prospectivo comparativo no intervencional en usuarias de otros DIU (N = 61448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1.3 (IC del 95%:1.1 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1.4 (IC del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan otro SIU-LNG o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6- 2.5) por cada 1000 colocaciones.

El estudio demostró que tanto el período de lactancia al momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para la cohorte completa del estudio observada durante 1 año, estratificada por período de lactancia y tiempo a partir del parto al momento de la colocación (mujeres que han tenido hijos)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 inserciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 inserciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 inserciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 inserciones)

La posibilidad de perforación puede aumentar en mujeres con útero en retroversión fija.

Embarazo ectópico

Las mujeres con una historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo elevado de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal bajo – especialmente en relación con períodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Las mujeres que se embarazan mientras utilizan Kyleena® deben ser evaluadas para un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Kyleena® es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se embaraza con Kyleena® in situ, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico.



La incidencia global de embarazo ectópico con Kyleena® es de aproximadamente 0.20 por cada 100 mujeres-año.

Hilos no visibles

Si los hilos de extracción no son visibles en el cérvix en exploraciones de seguimiento, se debe excluir un embarazo. Es posible que los hilos hayan ingresado al útero o al canal del cuello uterino y pueden volver a aparecer durante el siguiente período menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden ubicarse, generalmente, explorando suavemente el canal del cuello uterino con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar los hilos, se debe considerar la posibilidad de expulsión o perforación. Se puede utilizar una evaluación con ultrasonido para determinar la posición del SIU-LNG. Si no está disponible o no se tiene éxito con el ultrasonido, se pueden utilizar rayos X para localizar Kyleena®.

Quistes ováricos / folículos ováricos alargados

Debido a que el efecto anticonceptivo de Kyleena® se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia del folículo se retrasa y puede continuar la foliculogénesis. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Se han reportado quistes ováricos (incluidos los quistes ováricos hemorrágicos y rotos) durante el transcurso de los ensayos clínicos como un evento adverso por lo menos una vez en aproximadamente el 22.2% de las mujeres que utilizan Kyleena®. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden estar acompañados por dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados vuelven a la normalidad de manera espontánea tras observación de dos a tres meses. Si un folículo agrandado no vuelve a la normalidad de manera espontánea, el monitoreo continuo por ultrasonido y otras medidas diagnósticas / terapéuticas pueden ser adecuados. Rara vez se puede requerir intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimentan cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Kyleena®. Con el paso del tiempo, la frecuencia de la amenorrea y el sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado,

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



irregular y frecuente disminuye. Se observaron los siguientes patrones de sangrado en ensayos clínicos con Kyleena®:

Patrones de sangrado por período de referencia de 90 días

Kyleena®	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Fin del año 1	Fin del año 3	Fin del año 5
Amenorrea	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Sangrado infrecuente	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Sangrado frecuente	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Sangrado prolongado*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Sangrado irregular	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

*Las mujeres con sangrado prolongado también pueden ser incluidas en una de las otras categorías (excl. amenorrea)

Lista en tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de Reacciones Adversas del Fármaco (ADR) reportadas con Kyleena® se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden de severidad decreciente. La tabla a continuación reporta las reacciones adversas por clases de órganos y sistemas del MedDRA (SOC MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en los ensayos clínicos en la indicación de anticoncepción, incluidas 1697 mujeres y 5225.52 mujeres-año con Kyleena®.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuente ($\geq 1/10$),
frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
muy poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
infrecuente ($< 1/10,000$).

Tabla 2: reacciones adversas del fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1697 mujeres (5225.52 mujeres-año)



Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/ Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Cambios en el sangrado incluidos sangrado menstrual aumentado y disminuido, goteo, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ malestar en los senos Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital	Perforación uterina**		

* Se debían reportar los quistes ováricos como EA si eran quistes anormales y no funcionales y/o si tenían un diámetro > 3 cm en evaluación por ultrasonido.

**Esta frecuencia se basa en un amplio estudio prospectivo, comparativo y no intervencional de cohortes, con mujeres que utilizaban otro SIU-LNG y DIU de cobre, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación. En ensayos clínicos con Kyleena® que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Con el uso de SIU-LNG, se han reportado casos de hipersensibilidad incluidos prurito, urticaria y angioedema.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Kyleena®, incrementa el riesgo relativo de embarazo ectópico.

La pareja puede sentir los hilos de extracción durante las relaciones sexuales. Se han reportado las siguientes ADR en relación con el procedimiento de colocación o de extracción de Kyleena®:

Dolor por el procedimiento terapéutico, sangrado por el procedimiento terapéutico, reacción vasovagal relacionada con la colocación con mareo o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente con epilepsia.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación de un DIU.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.6. SECNIDAZOL TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 37919
Radicado : 20191092956
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tricomoniasis y amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, primer trimestre del embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP Secnidazol tabletas 500 MG VR. V.2.0 COL

Nueva dosificación

Posología

Amebiasis intestinal aguda sintomática:

Adultos: administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Niños: administrar una única dosis de 30 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 1 día.

Amebiasis intestinal aguda asintomática:

Administrar las mismas dosis diarias por 3 días.

Acta No. 20 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

Amebiasis extraintestinal:

Adultos: 1,5 g diarios en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Niños: 30 mg/kg/día en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Tricomoniasis:

Adultos: Administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 500 mg tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras ($>1/10000$, $<1/1000$):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).

Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.

Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

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

3.1.9.7. AMIKACINA 250 mg SOLUCIÓN ESTÉRIL

Radicado : 20181008105

Intención No : 2018000675

Fecha : 10/10/2018

Composición : Cada ampolla de 2 mL contiene Amikacina Sulfato equivalente a 500 mg de Amikacina base

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amikacina.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para el producto de referencia, debido a que una vez revisada las actas no se encontró información aprobada al respecto.

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a amikacina o a alguno de los excipientes
- Se puede contraindicar su uso en pacientes con historial de hipersensibilidad o reacciones graves a aminoglucósidos al tenerse conocimiento de reacciones cruzadas de estos pacientes a esta clase de fármacos
- Miastenia gravis.

Precauciones y advertencias

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento con amikacina.

Se debe tener precaución a pacientes con insuficiencia renal pre-existente, daño auditivo o vestibular preexistente y la disminución de la filtración glomerular. Los pacientes tratados con aminoglucósidos parenterales deben estar bajo una estrecha observación clínica debido a la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad asociadas con su uso. No se ha establecido la seguridad para los períodos de tratamiento de más de 14 días.

Si se espera que la terapia dure siete días o más en pacientes con insuficiencia renal, o 10 días en otros pacientes, se debe obtener un audiograma previo al tratamiento y repetirlo durante la terapia.

Toxicidad renal

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos. La toxicidad renal es independiente del plasma obtenido en el pico (C_{máx}). El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis más altas, o en aquellos cuya terapia es prolongada.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe evaluarse con los métodos habituales antes de comenzar la terapia y diariamente durante el tratamiento. Se requiere una reducción de la dosis si se presenta evidencia de disfunción renal, como la presencia de cilindros urinarios, glóbulos blancos o rojos, albuminuria, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la gravedad específica de la orina, aumento de BUN, creatinina sérica u oliguria. Si la azotemia aumenta, o si se produce una disminución progresiva de la producción urinaria, el tratamiento debe interrumpirse.

Los pacientes ancianos pueden tener una función renal reducida que puede no ser evidente en las pruebas de detección de rutina como BUN o creatinina sérica. Una determinación de aclaramiento de creatinina puede ser más útil. El monitoreo de la función renal en pacientes ancianos durante el tratamiento con aminoglucósidos es particularmente importante.

La función renal y del octavo nervio craneal se debe monitorear de cerca, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o presunta al inicio de la terapia, y también en aquellos cuya función renal es inicialmente normal pero que desarrollan signos de disfunción renal durante la terapia. Las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse cuando sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar niveles potencialmente tóxicos. La orina debe examinarse para determinar la disminución de la gravedad específica, el aumento de la excreción de proteínas y la presencia de células o cilindros. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina deben medirse periódicamente. Deben obtenerse audiogramas en serie cuando sea posible en pacientes con edad suficiente para ser examinados, particularmente en pacientes de alto riesgo. La evidencia de ototoxicidad (mareos, vértigo, tinnitus, rugido en los oídos y pérdida de la audición) o nefrotoxicidad requiere la interrupción del ajuste del fármaco o la dosis.

Se debe evitar el uso concurrente y / o secuencial, oral o tópico de otros productos neurotóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina u otra aminoglucósidos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

Los pacientes que padecen insuficiencia renal preexistente deben evaluarse con los métodos habituales antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Las dosis diarias deben reducirse y / o el intervalo entre las dosis debe prolongarse de acuerdo con las concentraciones séricas de creatinina para evitar la acumulación de niveles anormalmente altos en la sangre y para minimizar el riesgo de ototoxicidad. El control regular de la concentración de fármaco en suero y de la función renal es particularmente importante en pacientes ancianos, que pueden tener una función renal

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducida que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, es decir, urea en sangre y creatinina sérica.

Neuro / ototoxicidad

La neurotoxicidad, manifestada como ototoxicidad vestibular y / o bilateral, puede ocurrir en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis altas, o en aquellos cuya terapia se prolonga durante 5 a 7 días de tratamiento, incluso en pacientes sanos. La sordera de alta frecuencia usualmente ocurre primero y puede ser detectada solo por pruebas audiométricas.

El vértigo puede ocurrir y puede ser evidencia de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones.

El riesgo de ototoxicidad debido a los aminoglucósidos aumenta con el grado de exposición a concentraciones séricas altas o altas persistentemente altas. Los pacientes que desarrollan daño coclear o vestibular pueden no tener síntomas durante la terapia para advertirles que desarrollan toxicidad en el octavo nervio y bilaterales irreversibles totales o parciales. Sordera o vértigo incapacitante pueden ocurrir después de que se haya suspendido el medicamento. La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos suele ser irreversible.

Toxicidad neuromuscular

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras inyección parenteral, instilación tópica (irrigación ortopédica y abdominal o tratamiento local de empiema) y administración oral de aminoglucósidos. Se debe considerar la posibilidad de una parálisis respiratoria si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben anestesia, agentes bloqueadores neuromusculares como tubocurarina, succinilcolina, decametónio o en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia o que reciban transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si se produce un bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parálisis respiratoria, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria mecánica. Se ha demostrado bloqueo neuromuscular y parálisis muscular en animales de laboratorio que recibieron altas dosis de amikacina.

La amikacina no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis. Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en pacientes con trastornos musculares como el parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a su posible efecto tipo curare en la unión neuromuscular.

Reacciones alérgicas

El uso de amikacina en pacientes con antecedentes de alergia a los aminoglucósidos o en pacientes con daño renal subclínico o del octavo nervio inducido por la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración previa de agentes nefrotóxicos y / o ototóxicos como la estreptomicina, dihidroestreptomicina, gentamicina, tobramicina, kanamicina, neomicina, polimixina B, la colistina, la cefaloridina o la viomicina deben considerarse con precaución, ya que la toxicidad puede ser aditiva. En estos pacientes, la amikacina debe usarse solo si, en opinión del médico, las ventajas terapéuticas superan los riesgos potenciales.

Las dosis grandes de amikacina administradas durante la cirugía han sido responsables de un síndrome miasténico transitorio.

La inyección de sulfato de amikacina en viales contiene bisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico, que incluyen síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con peligro de muerte o menos graves en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general es poco frecuente y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en sujetos asmáticos que en sujetos no asmáticos.

Uso pediátrico

Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en bebés prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y la prolongación resultante de la semivida sérica de estos medicamentos.

Otro

Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi en su totalidad, cuando se administran por vía tópica, excepto en la vejiga urinaria, durante procedimientos quirúrgicos. Se han comunicado casos de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte por bloqueo neuromuscular tras irrigación, tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños, con preparaciones de aminoglucósidos.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de amikacina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada.

Se ha informado infarto macular que a veces conduce a una pérdida permanente de la visión después de la administración intravítrea (inyección en el ojo) de amikacina.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Atraviesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo.

Aunque no se han reportado efectos adversos en el feto o los recién nacidos en mujeres embarazadas tratadas con otros aminoglucósidos, existe el potencial de daño. En estudios de toxicidad en la reproducción en ratones y ratas, no se informaron efectos sobre la fertilidad o la toxicidad fetal. Si se usa amikacina durante el embarazo

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar al paciente sobre el peligro potencial para el feto.

No se sabe si la amikacina se excreta en la leche humana. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia.

La amikacina debe administrarse a mujeres embarazadas y bebés recién nacidos solo cuando sea claramente necesario y bajo supervisión médica.

La seguridad de la amikacina en el embarazo aún no se ha establecido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la aparición de algunas reacciones adversas, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

Dosificación y grupo etario

La inyección de sulfato de amikacina se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa.

La amikacina no debe ser premezclada físicamente con otros medicamentos, sino que debe administrarse por separado de acuerdo con la dosis y la vía recomendada.

El peso corporal previo al tratamiento del paciente debe obtenerse para calcular la dosis correcta.

El estado de la función renal se debe estimar midiendo la concentración de creatinina en suero o calculando la tasa de aclaramiento de creatinina endógena.

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) es mucho menos confiable para este propósito. La reevaluación de la función renal debe realizarse periódicamente durante la terapia.

Siempre que sea posible, las concentraciones de amikacina en suero deben medirse para asegurar niveles adecuados, pero no excesivos. Es deseable medir las concentraciones séricas máximas y mínimas de forma intermitente durante la terapia. Se deben evitar las concentraciones máximas (30-90 minutos después de la inyección) por encima de 35 mcg / mL y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) por encima de 10 mcg / mL. La dosis debe ajustarse como se indica. En pacientes con función renal normal, se puede usar una dosis diaria; las concentraciones máximas en estos casos pueden exceder los 35 mcg / mL.

Para la mayoría de las infecciones, se prefiere la vía intramuscular, pero en infecciones potencialmente mortales, o en pacientes en los que no es factible la inyección

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intramuscular, se puede usar la vía intravenosa, ya sea en bolo lento (2 a 3 minutos) o en infusión (0.25% en 30 minutos).

Administración intramuscular e intravenosa.

A la dosis recomendada, las infecciones no complicadas debidas a organismos sensibles deben responder a la terapia dentro de las 24 a 48 horas.

Si la respuesta clínica no ocurre dentro de los tres a cinco días, se debe considerar una terapia alternativa.

Si es necesario, los diluyentes adecuados para uso intravenoso son: Solución salina normal, 5% de dextrosa en agua. Una vez que el producto se haya diluido, la solución debe utilizarse lo antes posible.

Adultos y niños mayores de 12 años.

La dosis intramuscular o intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml / min) es de 15 mg / kg / día, que puede administrarse como una dosis diaria única o dividida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5 mg / kg cada 12 h.

La dosis diaria total no debe exceder de 1,5 g. En la endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosificación debe realizarse dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar la administración una vez al día.

Niños de 4 semanas a 12 años.

La dosis intramuscular o intravenosa recomendada (infusión intravenosa lenta) en niños con función renal normal es de 15-20 mg / kg / día, que puede administrarse como 15-20 mg / kg, una vez al día; o como 7,5 mg / kg cada 12 h. En la endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosis debe ser dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar una dosis una vez al día.

Neonatos

Una dosis de carga inicial de 10 mg / kg seguida de 7.5 mg / kg cada 12 h.

Bebés prematuros

La dosis recomendada en prematuros es de 7,5 mg / kg cada 12 horas.

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. La dosis diaria total por todas las vías de administración no debe exceder los 15-20 mg / kg / día. En infecciones difíciles y complicadas en las que se considera un tratamiento de más de 10 días, se debe volver a evaluar el uso de amikacina sulfato inyectable y, si se continúa, se debe monitorizar la función renal, auditiva y vestibular, así como los niveles séricos de amikacina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se produce una respuesta clínica definitiva dentro de los 3 a 5 días, la terapia debe interrumpirse y el patrón de susceptibilidad a los antibióticos del organismo invasor debe volver a controlarse.

El hecho de que la infección no responda puede deberse a la resistencia del organismo o a la presencia de focos sépticos que requieren drenaje quirúrgico.

Administración intravenosa

La solución se administra a adultos durante un período de 30 a 60 minutos.

Recomendación específica para la administración intravenosa.

En pacientes pediátricos, la cantidad de diluyentes utilizados dependerá de la cantidad de amikacina tolerada por el paciente. Normalmente, la solución debe infundirse durante un período de 30 a 60 minutos. Los bebés deben recibir una infusión de 1 a 2 horas.

Adulto Mayor

La amikacina se excreta por vía renal, la función renal debe evaluarse siempre que sea posible y la dosis ajustada como se describe en la función renal deteriorada.

Infecciones potencialmente mortales y / o aquellas causadas por pseudomonas

La dosis para adultos puede aumentarse a 500 mg cada ocho horas, pero nunca debe exceder de 1,5 g / día ni administrarse durante un período superior a 10 días.

Infecciones del tracto urinario: (aparte de las infecciones por pseudomonas)

7.5 mg / kg / día en dos dosis igualmente divididas (equivalente a 250 mg dos veces al día en adultos). Como la actividad de la amikacina aumenta al aumentar el pH, se puede administrar un agente alcalinizante urinario al mismo tiempo.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal reflejada por el aclaramiento de creatinina a menos de 50 mL / min, la administración de la dosis diaria total recomendada de amikacina en dosis diarias únicas no es deseable, ya que estos pacientes tendrán una exposición prolongada a concentraciones mínimas elevadas.

Para los pacientes con insuficiencia renal que reciben una dosificación diaria dos o tres veces al día, siempre que sea posible, las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse mediante procedimientos de ensayo apropiados. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal ya sea administrando dosis normales a intervalos prolongados o administrando dosis reducidas a intervalos fijos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ambos métodos se basan en el aclaramiento de creatinina del paciente o en los valores de creatinina sérica, ya que se ha encontrado que se correlacionan con las vidas medias de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida. Estos esquemas de dosificación deben usarse junto con las observaciones clínicas y de laboratorio del paciente y deben modificarse según sea necesario, incluida la modificación cuando se realiza la diálisis.

Dosis normal en intervalos prolongados entre dosis: si la tasa de aclaramiento de creatinina no está disponible y la condición del paciente es estable, un intervalo de dosificación en horas para la dosis única normal (es decir, lo que se administraría a pacientes con función renal normal en un horario de dos veces al día, 7.5 mg / kg)

Si la tasa de aclaramiento de creatinina no está disponible, y las condiciones del paciente son estables, el intervalo de dosificación para una dosis normal (la misma que se administraría a pacientes con función renal normal, de 7,5 mg/Kg dos (2) veces al día), puede ser calculada multiplicando el valor de la creatinina sérica del paciente por 9. Por ejemplo, si el paciente tiene una concentración sérica de creatinina de 2 mg /100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/Kg) debe administrarse cada 18 horas.

Concentración de creatinina en suero (mg/100 ml)		Intervalo entre dosis de amikacina de 7,5 mg / kg IM (horas)
1.5		13.5
2.0		18.0
2.5		22.5
3.0		27.0
3.5	X9=	31.5
4.0		36.0
4.5		40.5
5.0		45.0
5.5		49.5
6.0		54.0

Como la función renal puede alterarse apreciablemente durante la terapia, la creatinina sérica debe revisarse con frecuencia y el régimen de dosificación debe modificarse según sea necesario.

Dosis reducida con intervalos de tiempo fijos entre la dosificación: cuando la función renal está alterada y es deseable administrar una inyección de sulfato de amikacina en un intervalo de tiempo fijo, la dosis debe reducirse. En estos pacientes, las concentraciones séricas de amikacina deben medirse para asegurar que la administración es exacta, y para evitar concentraciones séricas excesivas. Si las determinaciones de los análisis de suero no están disponibles y la condición del



paciente es estable, los valores de aclaramiento de creatinina y creatinina en suero son los indicadores más fácilmente disponibles del grado de insuficiencia renal para usar como guía para la dosificación.

Si las determinaciones de suero no están disponibles y las condiciones del paciente son estables, los valores de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina son los indicadores más fácilmente disponibles para medir el grado de insuficiencia renal y usarlo como guía de dosificación. Primero, se inicia el tratamiento administrando una dosis normal de 7,5 mg/Kg, como dosis de carga. Esta dosis es la misma que se le administraría a un paciente con función renal normal. Para determinar las dosis de mantenimiento administradas cada 12 horas, la dosis de carga debe reducirse en proporción a la reducción de la tasa de aclaramiento de creatinina del paciente.

Dosis de mantenimiento cada 12 horas =
$$\frac{CrCl \text{ observada (ml/min)} \times \text{dosis de carga calculada (mg)}}{CrCl \text{ normal (ml/min)}}$$

CrCl= Aclaramiento de creatinina

Una forma alternativa de determinar la dosis reducida a intervalos de 12 horas, para pacientes que tienen valores de creatinina sérica conocidos, es dividir la dosis normal recomendada por el valor de creatinina sérica.

Estos esquemas de dosificación no son normas rígidas, pero sirven como guía de dosificación cuando no es viable la medición de los niveles de amikacina sérica.

Interacciones

Uso concurrente o en serie con otros agentes neurotóxicos, ototóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, colistimetato / colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos deben evitarse tanto sistémicamente como tópicamente debido a la posibilidad de efectos aditivos. Se ha informado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración parenteral concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. El uso concomitante de cefalosporina puede elevar falsamente las determinaciones de los niveles séricos de creatinina.

El riesgo de ototoxicidad aumenta cuando se usa amikacina junto con fármacos diuréticos de acción rápida, particularmente cuando el diurético se administra por vía intravenosa.

Los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar las concentraciones de antibióticos en el suero y los tejidos. Dichos agentes incluyen

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



furosemida y ácido etacrínico, que es en sí mismo un agente ototóxico. Puede resultar sordera irreversible.

Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posible ototoxicidad cuando los aminoglucósidos se administran conjuntamente con compuestos de platino.

El uso de amikacina no se recomienda en pacientes que reciben anestesia o medicamentos relajantes musculares (como anestésicos volátiles, d-tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio bromuro de rocuronio, bromuro de vecuroni) o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular y la consiguiente depresión respiratoria. Si se produce un bloqueo, las sales de calcio pueden revertir este fenómeno.

La indometacina puede aumentar la concentración plasmática de amikacina en los recién nacidos.

En pacientes con insuficiencia renal severa, puede ocurrir una reducción en la actividad de los aminoglucósidos con el uso concomitante de medicamentos de tipo penicilina.

La mezcla in vitro de aminoglucósidos con antibióticos betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) puede resultar en una importante inactivación mutua. También se puede producir una reducción de la actividad sérica cuando se administra in vivo un fármaco de tipo aminoglucósido o penicilina por vías separadas. La inactivación del aminoglucósido es clínicamente significativa solo en pacientes con insuficiencia renal grave.

La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con β -lactamasas).

Existe un mayor riesgo de hipocalcemia cuando se administran aminoglucósidos con bifosfonatos.

Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posiblemente de ototoxicidad cuando se administran aminoglucósidos con compuestos de platino.

La tiamina administrada concomitantemente (vitamina B1) puede ser destruida por el componente metabisulfito de sodio reactivo de la formulación de sulfato de amikacina.

Reacciones adversas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los aminoglucósidos tienen potencial ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico.

El riesgo de estos efectos secundarios es mayor en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que reciben más dosis de las recomendadas, terapia prolongada y en pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos.

La frecuencia se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); muy raros ($< 1 / 10,000$); Desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Poco común	Super infección o colonización con bacterias o levaduras resistentes.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Raro	Anemia, eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Respuesta anafiláctica (reacción anafiláctica, shock anafiláctico y reacción anafiláctica), hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raro	Hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso	Raro	Temblor, parestesia, cefalea, trastornos del equilibrio.
	No conocida	Paresia
Trastornos oculares	Raro	Ceguera**, infartos retinianos
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Tinnitus, hiperacusia
	No conocida	Daño coclear Sordera, sordera sensorial
Trastornos vasculares	Raro	Hipotonía, tromboflebitis
Trastornos cardiacos	Raro	Taquicardia y miocarditis

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento adverso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	No conocida	Apnea, broncoespasmo
Desórdenes gastrointestinales	Poco común	Vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raro	Elevación de las enzimas hepáticas en plasma (SGOT, SGPT, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Poco común	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Raro	Prurito, urticaria, artralgia, mioquimia.
Trastornos renales y urinarios.	Común	Nefrotoxicidad, oliguria
	No conocida	Aumento de la creatinina sérica, albuminuria, azotemia, glóbulos rojos en la orina, glóbulos blancos en la orina, células en la orina. Fallo renal agudo
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Raro	Fiebre
	No conocida	Dolor en el lugar de la inyección **

* Los cambios en la función renal generalmente son reversibles al final de la terapia.

** La amikacina no está destinada para la administración al cuerpo vítreo. Cuando se inyectó amikacina directamente en el ojo, se observaron maculopatías, que en ocasiones llevaron a la pérdida completa de la visión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos renales y del tracto urinario

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La nefrotoxicidad se manifiesta como un aumento de la excreción de los epitelios de los túbulos, cilindruria, aumento de la excreción de microglobulina β_2 , excreción de enzimas a través de la orina (por ejemplo, alanina aminopeptidasa, glutamina transferasa, β -galactosidasa, N-acetil-glucosaminidasa), endemia, disminución en la osmolaridad de la orina, aumento en nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, disminución del aclaramiento de creatinina. En caso de irritaciones leves (albúmina, eritrocitos, leucocitos o cilindros en la orina) se debe aumentar la ingesta de líquidos.

Después de la interrupción del fármaco, la insuficiencia renal suele ser reversible.

Al igual que con todos los aminoglucósidos, ha habido informes de nefrotoxicidad e insuficiencia renal aguda después de la aprobación de amikacina.

Trastornos del oído y el laberinto.

Las reacciones ototóxicas que afectan al octavo nervio craneal ocurren en aproximadamente el 0,5 a 5% de los pacientes tratados. Esto puede implicar una función vestibular o coclear.

Cuando se trata con amikacina, se debe prestar especial atención al daño coclear.

Estos se manifiestan como tinnitus, presión en los oídos y, en principio, simplemente como una disminución audiométricamente detectable de las percepciones acústicas en el rango de alta frecuencia (> 4000 Hertz) por encima del rango del habla. Sin embargo, la pérdida de audición puede convertirse en sordera irreversible completa a pesar de la interrupción del aminoglucósido.

Los trastornos vestibulares se manifiestan en los síntomas iniciales, como mareos, náuseas y vómitos. En el examen clínico suele detectarse un nistagmo.

A la primera señal de trastornos de la audición o del equilibrio, debe interrumpirse el tratamiento con amikacina.

Trastorno del sistema nervioso.

Bloqueos neuromusculares:

Los riesgos específicos son muy raros cuando se toman aminoglucósidos. La aparición de bloqueo neuromuscular, que puede conducir a un paro respiratorio, puede ocurrir especialmente con la administración intrapleural o intraperitoneal. Las propiedades de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos se ven aumentadas por la inhalación de narcóticos o relajantes musculares o fármacos similares al curare. Particularmente en riesgo son los pacientes con miastenia gravis.

Acta No. 20 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 paresia respiratoria requiere respiración artificial. Además, la aplicación de sales de potasio puede considerarse como una contramedida.

Trastornos del sistema inmunológico

Debido al contenido de sulfito, puede provocar reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse como vómitos, diarrea, respiración sibilante, ataque agudo de asma, alteración de la conciencia o shock en casos individuales, especialmente en el asma bronquial. Estas reacciones pueden variar ampliamente de manera individual y pueden llevar a condiciones que amenazan la vida.

3.1.9.8. LIORESAL 10 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 49176
Radicado : 2017037065 / 20191023684
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Baclofeno

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones

Alivia los signos y síntomas de la espasticidad producida por enfermedades de la medula espinal, especialmente la esclerosis múltiple, o por lesiones de la medula espinal.

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 Advertencias y precauciones.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión NPI, 2016-PBS/GLC-0854-s de 10 de Enero de 2017.
- Información para Prescribir Versión NPI, 2016-PBS/GLC-0854-s de 10 de Enero de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2018012609 del 18 de Octubre de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Advertencias y precauciones.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión NPI, 2016-PBS/GLC-0854-s de 10 de Enero de 2017.**

Nuevas advertencias y precauciones

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Si el paciente sufre de trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos depresivos o maníacos, estados de confusión o enfermedad de Parkinson, hay que ser cautelosos con la administración de Lioresal y mantenerlo en estrecha observación, dado que estos trastornos pueden exacerbarse.

Epilepsia

Se debe prestar una atención especial a los pacientes epilépticos, dado que puede disminuir el umbral convulsivo y en ocasiones se han descrito convulsiones vinculadas a la retirada de Lioresal o una sobredosis de este medicamento. Se mantendrá un tratamiento anticonvulsivo adecuado y deberá supervisarse estrictamente al paciente.

Otros

Lioresal debe usarse con precaución en pacientes con úlceras pépticas o antecedentes de estas, así como en pacientes con enfermedades cerebrovasculares o con disfunción respiratoria o hepática.

Dada la mayor probabilidad de que ocurran reacciones adversas, se debe adoptar una posología especialmente cautelosa en los pacientes de edad avanzada o que sufren de espasticidad de origen cerebral.

Disfunción renal

Lioresal debe usarse con cautela en pacientes con disfunción renal y solo debe administrarse con insuficiencia renal en estadio terminal si los beneficios previstos justifican los riesgos.

Se requiere una especial precaución a la hora de administrar Lioresal con fármacos o medicamentos que puedan alterar de forma significativa la función renal. La función renal deberá supervisarse estrechamente para ajustar en consecuencia la dosis diaria de Lioresal y evitar los efectos tóxicos del baclofeno.

Además de retirar el tratamiento, puede considerarse el uso de hemodiálisis como tratamiento alternativo en los pacientes que padezcan reacciones adversas severas al

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



baclofeno. La hemodiálisis elimina eficazmente el baclofeno del organismo, alivia los sistemas clínicos de intoxicación y acelera la recuperación de tales pacientes.

Se han observado signos y síntomas neurológicos de sobredosis que incluyen manifestaciones clínicas de encefalopatía tóxica (por ejemplo, confusión, desorientación, somnolencia y alteración del nivel de conciencia) en pacientes con insuficiencia renal que toman baclofeno por vía oral a dosis de más de 5 mg por día.

Trastornos urinarios

Durante el tratamiento con Lioresal los trastornos neurógenos que afectan al vaciamiento de la vejiga pueden mejorar. Los pacientes con hipertonia preexistente del esfínter pueden padecer de una retención aguda de orina por lo que hay que tener cuidado a la hora de administrar el medicamento en tales casos.

Pruebas de laboratorio

En ciertas ocasiones se han registrado cifras elevadas de aspartato- aminotransferasa y de fosfatasa alcalina y glucosa en sangre. Por consiguiente, deben realizarse periódicamente pruebas analíticas apropiadas en los pacientes con hepatopatías o diabetes mellitus a fin de comprobar que el medicamento no haya inducido cambios en tales afecciones subyacentes.

Suspensión brusca

Tras la suspensión brusca de Lioresal, sobre todo si el tratamiento ha sido prolongado, se han registrado casos de ansiedad y estados de confusión, delirio, alucinaciones, trastornos psicóticos, manía o paranoia, convulsiones (estado epiléptico), discinesia, taquicardia, hipertemia y -como fenómeno de rebote- agravamiento temporal de la espasticidad.

Tras la exposición intrauterina a Lioresal por vía oral se han descrito reacciones tras la retirada del fármaco, incluidas convulsiones posnatales en neonatos. Como medida de precaución, la administración de Lioresal a los neonatos con una disminución progresiva de la dosis puede ayudar a controlar y prevenir las reacciones tras la retirada.

En cuanto a la formulación intratecal de Lioresal, se ha notificado que las características clínicas de la retirada pueden asemejarse a la disreflexia autónoma, a la hipertermia maligna, al síndrome maligno por neurolepticos y a otras afecciones asociadas a un estado hipermetabólico o una rabdomiólisis generalizada.

Salvo en las urgencias por sobredosis o si han ocurrido reacciones adversas graves, el tratamiento siempre debe retirarse de forma gradual reduciendo sucesivamente la dosis (durante un periodo de 1 a 2 semanas aproximadamente)

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conducción y uso de máquinas

Lioresal puede traer aparejadas reacciones adversas, como mareos, sedación, somnolencia y trastornos de la visión, que pueden afectar negativamente los tiempos de reacción del paciente. Se pedirá

Nueva posología

La dosis óptima debe ser individual. Se debe iniciar con la dosis mínima y aumentar gradualmente hasta alcanzar el efecto óptimo (entre 40 y 80 mg al día). 5 mg cada 8 horas. Se puede ajustar la dosis en 5 mg cada 3er día, sin superar la dosis máxima de 80 mg/día.

El tratamiento debe comenzar siempre con dosis pequeñas de Lioresal, que se incrementarán de forma gradual. Se recomienda la dosis mínima capaz de proporcionar una respuesta óptima. La dosis diaria óptima se ajustará a las necesidades individuales de cada paciente, de forma que se reduzcan los clonos, los espasmos en flexión y en extensión y la espasticidad, pero evitando en la medida de lo posible las reacciones adversas.

Para evitar la debilidad excesiva y las caídas, Lioresal se utilizará con precaución cuando sea necesaria la espasticidad para mantener la postura erguida y el equilibrio en la locomoción o siempre que utilice la espasticidad para mantener la capacidad funcional. Puede ser importante conservar cierto grado de tono muscular y permitir espasmos ocasionales con objeto de mantener la función circulatoria.

Si no se observa ningún beneficio en las 6 a 8 semanas siguientes a alcanzar la dosis máxima, es necesario decidir si el tratamiento con Lioresal debe o no continuarse.

El tratamiento debe retirarse siempre de forma gradual reduciendo sucesivamente la dosis durante un período de aproximadamente 1 a 2 semanas, salvo en las urgencias vinculadas a sobredosis o cuando hayan ocurrido reacciones adversas graves.

Adultos

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 15 mg al día, preferiblemente repartida en 2 a 4 tomas. La dosis debe aumentarse posteriormente con cuidado cada 3 días a razón de 15 mg/día hasta alcanzar la dosis diaria necesaria. En algunos pacientes que reaccionan con gran sensibilidad a los fármacos puede que sea aconsejable comenzar con una dosis diaria menor (5 o 10 mg) y aumentar esta dosis de forma más gradual. La dosis óptima normalmente se sitúa entre 30 y 80 mg diarios. Pueden administrarse dosis diarias de 100 a 120 mg a pacientes hospitalizados estrechamente supervisados.

Poblaciones especiales

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No se ha establecido seguridad y efectividad en pacientes pediátricos por debajo de 12 años.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal, Lioresal debe administrarse con precaución y en dosis menores. En pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, las concentraciones plasmáticas de baclofeno son elevadas y, por consiguiente, se debe seleccionar una dosis especialmente baja de Lioresal, es decir, aproximadamente 5 mg al día.

Lioresal solo debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal cuando los beneficios justifiquen los riesgos. Tales pacientes deben permanecer en estrecha observación a fin de diagnosticar sin demora los primeros signos o síntomas de toxicidad (p.ej., somnolencia, letargo).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática tratados con Lioresal. El hígado no desempeña una función importante en el metabolismo del baclofeno tras la administración oral de lioresal. No obstante, Lioresal puede elevar las cifras de las enzimas hepáticas. Lioresal debe prescribirse con cautela a pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Existe una mayor probabilidad de que ocurran reacciones adversas en los pacientes de edad avanzada, de modo que se recomienda adoptar una posología especialmente cautelosa en tales personas, así como mantener al paciente en adecuada observación.

Modo de administración

Lioresal debe tomarse con un poco de líquido durante las comidas.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas tienen lugar sobre todo al principio del tratamiento (p.ej., sedación, somnolencia), si la dosis se aumenta demasiado rápido o si se usan dosis elevadas. Suelen ser pasajeras y pueden atenuarse o desaparecer mediante la reducción de la dosis; raramente son lo suficientemente severas como para necesitar la retirada de la medicación. En los pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas o trastornos cerebrovasculares (p. ej., ictus), así como en los de edad avanzada, las reacciones adversas pueden ser más graves.

Puede que se observen una disminución del umbral convulsivo y convulsiones, sobre todo en los pacientes epilépticos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos pacientes se ha notado una mayor espasticidad muscular como reacción paradójica a la medicación.

Se sabe que muchos de los efectos secundarios notificados se manifiestan en asociación con las enfermedades subyacentes que se están tratando.

Las reacciones adversas (Tabla 1) están enumeradas con arreglo a las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las reacciones adversas se han ordenado por orden descendiente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$); muy raras ($< 1/10000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Sedación, somnolencia
Frecuentes: Mareos, ataxia, temblor, cefalea, nistagmo
Raros: Parestesias, disartria, disgeusia
Trastornos oculares
Frecuentes: Trastornos de la visión, trastornos de acomodación visual
Trastornos cardiacos
De frecuencia desconocida: Bradicardia
Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipotensión
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas
Frecuentes: Trastornos gastrointestinales, estreñimiento, diarrea, arcadas, vómitos, xerostomía
Raros: Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares
Raros: Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Exantema, hiperhidrosis
De frecuencia desconocida: Urticaria
Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Polaquiuria, enuresis, disuria
Raros: Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Raros: Disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Depresión respiratoria
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Estado confusional, alucinaciones, depresión, insomnio, euforia, pesadillas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Frecuentes: Cansancio
Muy raros: Hipotermia
De frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia del medicamento
Exploraciones complementarias
Frecuentes: Disminución del gasto cardíaco
De frecuencia desconocida: Aumento de la glucemia

*Tras la exposición intrauterina al Lioresal por vía oral se ha notificado síndrome de abstinencia, incluidas convulsiones posnatales.

Nuevas interacciones

Interacciones observadas que deben tomarse en consideración

Levodopa y carbidopa (inhibidor de la dopa-descarboxilasa o DDC)

Se han descrito casos de confusión mental, alucinaciones, cefaleas, náuseas y agitación en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento con Lioresal y levodopa (sola o combinada con un inhibidor de la DDC, la carbidopa). También se ha registrado un agravamiento de los síntomas del parkinsonismo. Por eso, se requiere precaución durante la coadministración de Lioresal y levodopa/carbidopa.

Depresores del sistema nervioso central

Puede ocurrir una mayor sedación cuando Lioresal se administra simultáneamente con otros fármacos depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, con otros miorrelajantes (como la tizanidina), con opioides sintéticos o con bebidas alcohólicas. También aumenta el riesgo de depresión respiratoria. Además, se ha descrito hipotensión con el uso simultáneo de morfina y baclofeno intratecal. Es esencial la vigilancia estrecha de las funciones respiratoria y cardiovascular, especialmente en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad de los músculos respiratorios.

Antidepresivos

Durante el tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos, el efecto de Lioresal puede verse potenciado y ello puede dar lugar a una pronunciada hipotonía muscular.

Litio

El uso concurrente de Lioresal oral y litio produjo un agravamiento de los síntomas hipercinéticos, de modo que se requiere precaución cuando Lioresal se administre simultáneamente con litio.

Antihipertensores

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como la coadministración de antihipertensores puede incrementar el descenso de la tensión arterial, se debe efectuar el correspondiente ajuste de la dosis de la medicación antihipertensora.

Agentes que menoscaban la función renal

Las sustancias o medicamentos capaces de afectar significativamente la función renal pueden reducir la eliminación del baclofeno, con los consiguientes efectos tóxicos.

Anestesia

Los agentes anestésicos pueden potenciar los efectos del baclofeno en el SNC.

Inhibidores de la MAO

El uso simultáneo de inhibidores de la MAO y baclofeno puede resultar en un aumento de los efectos depresores del SNC; por lo tanto, se recomienda precaución y la dosis de uno o ambos agentes debe ajustarse en consecuencia.

Agentes antidiabéticos

Se han notificado casos aislados de aumento de las concentraciones de glucosa en sangre con baclofeno, por lo que pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los agentes antidiabéticos (oral e insulina) con el tratamiento combinado de baclofeno.

Bloqueadores neuromusculares

Se debe tener precaución al administrar baclofeno y sulfato de magnesio (u otros agentes bloqueadores neuromusculares), ya que teóricamente puede ocurrir un efecto sinérgico.

La Sala Especializada de Medicamentos ratifica las indicaciones aprobadas mediante el Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.24. y recomienda negar la Información para el prescriptor, versión: NPI, 2016-PBS/GLC-0854-s de 10 de Enero de 2017; puesto que no se ajustan las indicaciones presentadas.

3.1.9.9. ENDOL® SR 40 mg

Expediente : 20031937
Radicado : 20181239673 / 20191093214
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 40 mg de Oxidodona

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicación: Analgesico narcótico

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión I / 2019
- Información para Prescribir Versión I / 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2019003966 del 9 de Abril de 2019, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y precauciones.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión I / 2019**
- **Información para Prescribir Versión I / 2019**

Nuevas contraindicaciones

Cualquier situación en las que están contraindicados los opioides: depresión respiratoria, lesiones en la cabeza, íleo paralítico, abdomen agudo, retraso del vaciado gástrico, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, asma bronquial grave, Cor pulmonale, hipercarbica, hipersensibilidad a la oxicodona, morfina u otros opiodes o a alguno de los excipientes, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o en las dos semanas siguientes a la discontinuación de su uso. Embarazo y lactancia. Producto de uso delicado. Susceptible de causar dependencia. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Nuevas precauciones y advertencias

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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ☐ El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal
- ☐ El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Advertencias especiales:

Adicción, abuso y errores de uso:

La oxycodona expone a los pacientes y a otros usuarios al riesgo de adicción a opioides, abuso y error de uso lo cual puede conducir a sobredosificación y muerte. El riesgo en cada paciente debe ser analizado antes de prescribir oxycodona y hacer seguimiento a todos los pacientes regularmente para observar el desarrollo de sus condiciones y su comportamiento.

Depresión respiratoria grave

Una depresión respiratoria seria, grave o fatal puede ocurrir al usar oxycodona. Monitorear la depresión respiratoria, especialmente durante el inicio de la terapia o al hacer un incremento de dosis. Los pacientes deben tragar la tableta en una sola toma; al romper, triturar, chupar o disolver las tabletas de liberación prolongada puede facilitar la liberación y absorción llevando a una dosis potencialmente fatal de oxycodona.

Ingestión Accidental:

La ingestión accidental inclusive de una sola dosis de oxycodona especialmente en niños puede ser una sobredosificación o una dosis fatal.

Retiro de opioides neonatales:

Se aclara que el uso de opioides está contraindicado en el embarazo; el uso prolongado de opioides durante el embarazo puede resultar en síndrome de retiro de opioide neonatal, el cual puede amenazar la vida si no se reconoce y se trata y requiere de manejo de acuerdo con protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si el uso de opioides se requiere por un periodo prolongado en la mujer gestante, la paciente debe conocer el riesgo del síndrome de retiro de opioide neonatal y asegurarse de tener el tratamiento apropiado.

Interacción citocromo P450 3A4

El uso concomitante de oxycodona con todos los inhibidores de citocromo P450 (CYP-450) 3A4 puede resultar en una concentración incrementada de oxycodona en el plasma, el cual puede incrementar o prolongar los efectos adversos y puede causar potencialmente depresión respiratoria. Además, el discontinuar de un medicamento concomitantemente usado inductor de CYP3A4 puede resultar en un incremento en la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentración de oxicodona en el plasma. Los pacientes que reciban oxicodona y un inhibidor o inductor de CYP3A4 deben ser monitoreados.

Riesgo de uso concomitante con benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central:

El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas u otros depresores del Sistema Nervioso Central, incluyendo el alcohol, puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. La prescripción concomitante de oxicodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC debe usarse solo en pacientes para los que otras opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite la dosis y su duración a lo mínimo requerido. Monitoree los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes.

Relacionados con Reacciones Adversas:

Depresión del Sistema Nervioso Central: La Oxicodona Puede causar depresión del sistema nervioso central, el cual puede disminuir las habilidades mentales o físicas; los pacientes deben ser advertidos acerca de realizar tareas que requieran alerta mental (como operar maquinaria y conducir).

Constipación: La oxicodona puede causar constipación lo cual puede ser problemático para pacientes con angina inestable y pacientes post. infarto del miocardio. Considere medidas alternativas (ablandador de las heces, incremento en la fibra dietaria) para reducir la constipación potencial.

Hipotensión: Puede causar hipotensión severa, (incluyendo hipotensión ortostática y síncope) use con precaución en pacientes con hipovolemia, enfermedad cardiovascular (incluyendo Infarto agudo de miocardio), o medicamentos que puedan exagerar los efectos hipotensivos (incluyendo fenotiazinas o anestésicos generales), monitoree los síntomas de hipotensión después de la iniciación y la titulación. Evite el uso en pacientes con choque circulatorio.

Hipersensibilidad a Fenantreno: Use con precaución en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a otros agonistas opioides derivados del fenantreno (codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona)

Depresión Respiratoria: Puede ocurrir depresión respiratoria seria o fatal. Monitoree estrechamente especialmente durante el inicio o la titulación de dosis. Trague enteras las tabletas, no las rompa, triture, disuelva ni chupe las tabletas, esto puede causar una liberación rápida que puede ser potencialmente fatal. La retención de dióxido de carbono inducida por la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Advertencias relacionadas con la enfermedad existente:

Condiciones abdominales: puede esconder o enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de pacientes con condición aguda abdominal

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia adrenocortical: Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia adrenocortical, incluyendo enfermedad de Addison, pueden requerir ajuste de dosis. El uso prolongado de opioides puede causar hipogonadismo, el cual puede conducir a disfunción sexual, infertilidad, desórdenes del estado de ánimo y osteoporosis.

Afectación del tracto biliar: Use con precaución en pacientes con disfunción del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, puede causar constricción del esfínter de Oddi.

Depresión del Sistema Nervioso Central/coma: Evite el uso en pacientes con disminución de la conciencia o coma, estos pacientes son susceptibles a los efectos intracraneales por retención de CO₂.

Delirium tremens: Use con precaución en pacientes con delirium tremens.

Trauma craneal: use con precaución en pacientes con daño en la cabeza, lesiones intracraneales o presión intracraneal elevada, una elevación exagerada del ICP puede ocurrir.

Daño hepático: Use con precaución en pacientes con daño hepático, la eliminación de la oxicodona puede decrecer.

Condiciones de salud mental: Use opioides con precaución para pacientes con dolor crónico en pacientes con condiciones mentales como, (depresión, desórdenes de ansiedad, estrés post traumático) debido al riesgo incrementado de desórdenes en el uso de los opioides y sobredosificación, se recomienda seguimiento más estricto.

Obesidad: use con precaución en pacientes con obesidad mórbida

Hiperplasia prostática/estenosis urinaria: Use en precaución en pacientes con hiperplasia prostática y/o estenosis urinaria, puede requerirse ajuste de dosis.

Psicosis: Use con precaución en pacientes con psicosis tóxica

Daño renal: Use con precaución en pacientes con daño renal, la eliminación de oxicodona puede decrecer.

Enfermedad respiratoria: Use con precaución y monitoree la depresión respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o COR pulmonale, y aquellos con reserva respiratoria decrecida substancialmente, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente cuando inicia la titulación de la terapia; puede ocurrir depresión respiratoria crítica aun con dosis terapéuticas. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes.

Convulsiones: Use con precaución en pacientes con historial de convulsiones; puede causar o exacerbar las convulsiones pre-existentes.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de respiración al dormir: Use opioides con precaución para dolor crónico y titule la dosis con cautela en pacientes con factores de riesgo de trastornos de respiración durante el sueño, incluyendo HF y obesidad. Evite el uso de opioides en pacientes con problemas severos relacionados con la respiración y el sueño.

Problemas concurrentes con la terapia:

Interacciones con benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central: El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central, incluyendo el alcohol, puede conducir a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. La prescripción de Oxicodona concomitante con benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central debe reservarse a pacientes para los que otras opciones alternativas sean inadecuadas. Limite la dosis y duración al mínimo requerido y haga seguimiento a los pacientes para los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Interacciones CYP 3A4: El uso con inhibidores CYP 3A4 puede resultar en un incremento en la concentración plasmática de oxicodona, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos adversos y puede causar potencialmente depresión respiratoria fatal. Además, la suspensión de un inductor CYP 3A4 puede resultar en concentraciones incrementadas de oxicodona. Monitoree a los pacientes que reciben oxicodona y un inductor o inhibidor CYP 3A4.

Interacciones con anticolinérgicos: la administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, fármacos antiparkinsonianos), puede aumentar los efectos adversos anticolinérgicos.

Administración con opioides agonistas / antagonistas de actividad mixta: los analgésicos opioides agonistas /antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina), deben administrarse con precaución a un paciente que haya recibido o esté recibiendo un tratamiento con un agonista opioide puro. En esta situación, los analgésicos agonistas /antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de la oxicodona y / o pueden precipitar los síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Interacciones con inhibidores de la MAO: Las interacciones pueden manifestarse como síndrome de serotonina o toxicidad por opioides. El uso de oxicodona no se recomienda para pacientes que toman IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento.

Interacción con agentes serotoninérgicos: la administración concomitante de clorhidrato de oxicodona con un agente serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina y

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



norepinefrina, puede aumentar el riesgo de síndrome de serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida.

Advertencias para poblaciones especiales:

Pacientes Caquéticos o debilitados: Use con precaución en Pacientes Caquéticos o debilitados, hay un gran potencial de depresión respiratoria crítica inclusive a dosis terapéuticas, se puede requerir reducción de la dosis. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos.

Adultos mayores: Use con precaución en adultos mayores porque pueden ser más sensibles a los efectos adversos. Uso de opioides en dolor crónico con precaución en estos pacientes, monitoree estrechamente debido al incremento de los riesgos potenciales incluyendo riesgo de caídas y fracturas, deterioro cognitivo y constipación. La eliminación puede estar disminuida en pacientes mayores (con o sin daño renal) resultando en ventanas terapéuticas más pequeñas e incrementando el riesgo de depresión respiratoria y sobredosis. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos.

Neonatos: Síndrome de suspensión neonatal: se aclara que el uso de opioides está contraindicado en el embarazo; el uso prolongado de opioides durante el embarazo puede causar síndrome de suspensión neonatal, el cual puede ser amenazante para la vida si no se reconoce y se trata según protocolos desarrollados por expertos neonatologos. Si se requiere el uso de opioides en mujeres embarazadas, advierta al paciente del riesgo del síndrome de suspensión y asegure el tratamiento apropiado. Los signos y síntomas incluyen irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos agudos, temores, vómito, diarrea y pérdida de peso. El comienzo, duración y severidad depende del medicamento usado, duración del uso y velocidad de eliminación por el neonato.

Dosis en casos específicos:

Las tabletas de liberación prolongada pueden ser difíciles de tragar y podrían quedarse atoradas en la garganta, los pacientes con dificultades de deglución pueden tener riesgo incrementado. Se han reportado casos de obstrucción intestinal y exacerbación de divertículos, inclusive se han reportados casos en que se necesita intervención médica para remover la tableta; los pacientes con enfermedad gastrointestinal subyacente (cáncer de colon, cáncer esofágico) pueden tener riesgo incrementado.

Otras advertencias y precauciones:

Abuso/mal uso/abuso: El uso expone a los pacientes y otros usuarios al riesgo de adicción, abuso, error de uso, que potencialmente pueden llevar a sobredosis y muerte. Analice el riesgo de cada paciente antes de la prescripción, monitoree todos los pacientes regularmente para revisar el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Use con precaución en pacientes con historia de abuso de medicamentos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o alcoholismo agudo, existe riesgo de dependencia potencial. Otros factores asociados con el riesgo elevado de mal uso incluye jóvenes, depresión mayor concomitante, uso de medicamentos psicotrópicos. Considere ofrecer prescripción de naloxona a pacientes con factores asociados al incremento o riesgo de sobredosis, tal como historial de sobredosis o desorden en uso de sustancias, dosis de opioides altas ($\geq 50\text{mg/día}$ oral equivalente a morfina) y uso concomitante de benzodiacepinas.

Exposición accidental: La ingesta accidental inclusive de una dosis, especialmente en niños, puede resultar fatal.

Uso adecuado: Dolor crónico (aparte de cuidados paliativos, tratamiento activo de cáncer, enfermedad de células falciformes o tratamiento para el uso de desórdenes de opioides asistido con medicamentos) en pacientes adultos externos: Los opioides no deben usarse como terapia de primera línea para el manejo de dolor crónico (dolor por más de 3 meses de duración o más prolongado del tiempo normal de sanación de tejido) debido a los limitados beneficios a corto plazo, beneficios no determinados a largo plazo y la asociación con riesgos serios (sobredosis, IM, accidentes de auto, riesgo de mal uso de opioides). El manejo no farmacológico incluye terapia no farmacológica y terapia sin opioides (AINES, acetaminofén, ciertos anticonvulsivantes y antidepresivos). Si la terapia con opioides se inicia, esta debe ser combinada con terapia no farmacológica y no opioide según conveniencia. Antes del inicio, los riesgos conocidos de la terapia con opioides se deben discutir y se deben establecer objetivos claros del tratamiento con base en dolor/función, incluyendo la consideración de discontinuar si los beneficios no superan los riesgos. La terapia debe continuar únicamente si la mejora clínica significativa en función del dolor supera el riesgo. La terapia debe iniciarse con la dosis más baja efectiva usando opioides de liberación inmediata, los riesgos asociados con el uso se incrementan en dosis mayores, los riesgos y los beneficios deben re-evaluarse cuando se incrementa la dosis a $\geq 50\text{mg}$ del equivalente en morfina (MME/día orla), las dosis $\geq 90\text{MME/día}$ oral deben evitarse o justificarse cuidadosamente.

Régimen Óptimo: Un régimen analgésico que contiene opioides debe ser diseñado para cada paciente y según el tipo de dolor que está siendo tratado (agudo vs crónico), la ruta de administración, grado de tolerancia a opioides (usuario nuevo vs crónico), edad, peso, condición médica. La dosis óptima analgésica varía ampliamente entre pacientes, la dosis debe titularse para prevención y alivio del dolor.

Cirugía: los opioides disminuyen la motilidad ósea, monitoree la motilidad ósea en pacientes en post-operatorio que reciben opioides. Use con precaución en el entorno perioperatorio, individualice el tratamiento cuando se hace transición de analgésicos parenterales a orales.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suspensión: El uso concurrente de analgésicos agonistas/antagonistas (pentazocina, nalbuphina, butorfanol) o agonistas parciales (buprenorfina) puede precipitar los síntomas de suspensión y/o reducir la eficacia analgésica en pacientes con terapia prolongada con agonistas opioides mu. Reduzca la dosis gradualmente cuando se descontinúe.

Nueva posología

Inicio con Endol® en una dosis que suministre analgesia adecuada y que minimice las reacciones adversas. Continuamente revalúe a los pacientes que reciben Endol® para evaluar el mantenimiento de control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas. Durante la terapia crónica, especialmente para dolor no relacionado con cáncer (o dolor asociado con otra enfermedad terminal) periódicamente vuelva a evaluar la necesidad continua de uso de analgésicos opioides. Si el nivel de dolor aumenta, trate de identificar la causa del aumento del dolor, ajustando al mismo tiempo la dosis de Endol® para disminuir el nivel de dolor. Como las concentraciones plasmáticas de estado estable son aproximadas en 1 día, se pueden hacer ajustes de la dosis de Endol® cada 1 a 2 días. Los pacientes que experimentan progreso del dolor pueden requerir ajuste de la dosis o medicamento de rescate con una dosis adecuada de un opioide de liberación inmediata y medicamento no opioide. Si se observan signos de reacciones adversas excesivas relacionadas con el opioide, se puede reducir la siguiente dosis. Ajuste la dosis para obtener un equilibrio apropiado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con el opioide. No existen estudios clínicos bien controlados que evalúen la seguridad y eficacia con dosis más frecuente que la dosis cada 12 horas. Como una guía, la dosis total diaria de oxicodona usualmente se puede aumentar en 25% a 50% de la dosis actual, cada vez que clínicamente se indica un aumento. Para los pacientes con disfunción Hepática: Comience la dosificación de los pacientes de 1/3 a 1/2 de la dosis inicial usual seguida por titulación cuidadosa de la dosis. Suspensión de Endol®: Cuando el paciente ya no requiere terapia con tabletas de Endol®, utilice una titulación de reducción gradual de la dosis para prevenir signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda de manera abrupta Endol®.

Administración de Endol®: Indique a sus pacientes que ingieran las tabletas de Endol® enteras.

Las tabletas no se deben triturar, disolver o masticar debido al riesgo de liberación y absorción rápida de una dosis potencialmente fatal de oxicodona. De instrucciones a los pacientes para que tomen una tableta de Endol® cada vez y con suficiente agua para garantizar la deglución completa inmediatamente después de colocarse la tableta en la boca.

Adultos

Dosificación Inicial

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inicie el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente en el tratamiento analgésico. Monitorice a los pacientes estrechamente en cuanto a depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas al iniciar la terapia con Endol®. Considere los siguientes factores cuando seleccione una dosis inicial de Endol®:

- Dosis diaria total, potencia, y cualquier opioide anterior que el paciente haya estado tomando anteriormente.
- Confiabilidad del estimado relativo de potencia utilizado para calcular la dosis equivalente de oxicodona necesaria (Nota: los estimados de potencia pueden variar con la vía de administración).
- Grado de experiencia y tolerancia del paciente a los opioides.
- Condición general y estado médico del paciente.
- Medicamentos concomitantes.
- Clase y severidad de dolor del paciente.

Uso de Endol® como Primer Analgésico Opioide:

Inicie la terapia con 10 mg cada 12 horas. Se puede ajustar la dosificación según control del dolor y eventos adversos. Dosis de Endol, SR, oxicodona de liberación prolongada mayores a 40 mg o dosis total de > 80 mg día se deben usar únicamente para pacientes tolerantes a opioides que su condición clínica lo requería. La tolerancia a los opiáceos se define como: Pacientes que ya toman o han tomado un opioide por una semana con dosis equivalentes, por ejemplo, al menos morfina 60 mg por vía oral al día, oximorfona 25 mg por vía oral al día, fentanilo transdérmico 25 mcg por hora, oxicodona 30 mg por vía oral al día, hidromorfona 8 mg por vía oral al día, hidrocodona 60 mg al día.

Conversión de otras Formulaciones Orales de Oxicodona a Endol®:

La conversión de otras formulaciones orales de oxicodona de liberación no modificada a Endol SR, oxicodona de liberación prolongada, debe iniciarse con el 50% de la dosis diaria total de la oxicodona no modificada y administrarse cada 12 horas. En caso que ocurra exacerbación del dolor entre cada toma de Endol (12 horas), se puede evaluar la adición de Oxicodona de liberación inmediata (sólo si es necesario); existen datos publicados de potencia relativa y pueden consultarse en la guías de práctica clínica como las publicadas por autoridades en el campo de la medicina del dolor, pero estas proporciones son aproximaciones. Considere comunicarse con las sociedades profesionales médicas o farmacéuticas específicas para más información sobre cómo convertir con seguridad a los pacientes de un opioide a otro.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conversión de otros Opioides a Endol®:

Aunque hay tablas útiles de equivalentes orales y parenterales, existe variación sustancial entre pacientes en cuanto a la potencia relativa de diferentes medicamentos y formulaciones opioides.

No existen recomendaciones específicas debido a la falta de evidencia sistemática de estos tipos de sustituciones de analgésicos. Como tal, es más seguro subestimar el requerimiento total de oxycodona oral 24 horas de un paciente y suministrar medicamentos de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata) que sobrestimar y precipitar una reacción adversa.

Conversión de Fentanilo Transdérmico a Endol®:

NOTA: Dieciocho horas después de remover el parche transdérmico de fentanilo, se puede iniciar el tratamiento con Endol®. Aunque no ha existido una evaluación sistemática de esta conversión, una dosis conservadora de Oxycodona, aproximadamente 10 mg cada 12 horas de Endol®, debe ser inicialmente sustituida por cada parche transdérmico de fentanilo de 25mcg/hora. Siga estrechamente al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico por Endol®, ya que existe poca experiencia documentada con esta conversión.

Conversión de metadona a Endol®:

El monitoreo cercano se requiere cuando se pasa de metadona a otro opioide. La relación entre metadona y otros agonistas opioides varía ampliamente de acuerdo co la dosis de exposición previa. La metadona tiene una vida media larga y se puede acumular en plasma.

Titulación y Mantenimiento de Terapia:

Después de iniciar Endol® ajuste –titule en incrementos (25% a 50%) con frecuencia no mayor a cada 1 a 2 días hasta alcanzar el control de dolor deseado. Los pacientes pueden requerir dosis de rescate de un analgésico de acción inmediata durante la titulación. Observe los signos y síntomas del retiro de opioides o señales de sobresedación / toxicidad; si ocurren reacciones adversas inaceptables, la dosis superior debe reducirse.

Ajuste de la dosis por terapia concomitante:

Depresores del Sistema Nervioso Central: Inicie Endol® con 33% a 50% de la dosis recomendada calculada. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Suspensión de la terapia:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gradualmente titule la reducción de la dosis para prevenir los síntomas de la retirada de opioides.

No la retire abruptamente; la interrupción rápida puede provocar dolor incontrolado o síntomas de abstinencia. A su vez, estos síntomas pueden llevar a los pacientes a buscar otras fuentes de analgésicos opioides, que pueden confundirse con la búsqueda de drogas por abuso. Los pacientes pueden intentar tratar su dolor o síntomas de abstinencia con opioides ilícitos, como la heroína y otras sustancias.

Ajuste de la dosis en pacientes especiales (no tolerantes a opioides):

Dosis inicial: Inicie Endol® con el 33% al 50% de la dosis calculada recomendada. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Dosis en pacientes con compromiso renal:

Adultos: $CrCl \geq 60$ mL/minuto: no hay ajuste de dosis. La eliminación de oxicodona puede incrementarse en pacientes con compromiso renal, inicie la terapia con la dosis más baja disponible.

Dosis en pacientes con compromiso renal: Adultos: $CrCl \leq 60$ mL/minuto: Las concentraciones en suero están incrementadas $\approx 50\%$. Inicie con la dosis más baja del rango; ajuste la dosis según la indicación clínica. Alternativamente, dosis del 33% al 50% de la dosis calculada es recomendada. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Pacientes con Disfunción Hepática: Inicie Endol® con el 33% al 50% de la dosis calculada recomendada. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Pacientes pediátricos

Dolor severo: Use solo en pacientes mayores de 11 años quienes han recibido terapia opioide por al menos 5 días consecutivos, toleran al menos una dosis diaria de 20mg de oxicodona oral o su equivalente por dos días inmediatamente antes de comenzar la terapia con Endol® y para los cuales el tratamiento alternativos u otras opciones no son adecuadas. Antes de iniciar con Endol®, tabletas de Oxicodona de liberación prolongada, otras terapias opioides deben discontinuarse.

Cálculo de la dosis y ajustes para escenarios clínicos específicos:

Si redondear es necesario, el valor numérico debe ser redondeado hacia la concentración más baja disponible. Si la dosis calculada es menor a 20mg, no es seguro comenzar la terapia con tabletas de Oxicodona de liberación prolongada.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si hay más de un opioide en la terapia, calcule la dosis de oxicodona aproximada por cada opioide y sume la cantidad total aproximada de oxicodona diaria, entonces divida en dos para obtener la dosis de las tabletas de Endol® cada 12 horas. Si la terapia actual incluye una forma dosificada fija (por ejemplo hidrocodona/acetaminofén), únicamente los mg del opioide deben usarse para calcular la dosis de conversión.

Si el paciente recibe depresores del Sistema Nervioso Central en forma concomitante, inicie Endol® con el 33% al 50% de la dosis calculada recomendada. Si usa dosis asimétrica, la dosis más alta debe ser programada para la mañana y la dosis más baja para la noche.

NOTA: La siguiente tabla de conversión debe ser usada únicamente para convertir dosis de opioides a Endol® Tabletas de liberación prolongada de Oxicodona (no para convertir Endol® a otros opioides, esta no es una tabla de equivalencia de dosis y puede sobreestimarse la dosis inicial).

Factor de Conversión para calcular la dosis inicial de Endol® en pacientes pediátricos mayores de 11 años

Actual tratamiento a convertirse a Endol®	Factor de conversión
Oxicodona	1
Hidrocodona	0.9
Hidromorfona	4
Morfina	0.5
Tramadol	0.17

Conversión de parche de fentanilo a Endol®: Los datos disponibles son limitados: remueva el parche de fentanilo dieciocho horas antes de iniciar el tratamiento con Endol®. Inicie Endol® con 10 mg cada 12 horas, por cada parche transdérmico de fentanilo de 25mcg/hora. Se debe seguir al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico por Endol®, ya que existe poca experiencia documentada con esta conversión. Monitoree constantemente el paciente.

Dosis de mantenimiento: Después de iniciar Endol® ajuste –título en pequeños incrementos (25%) con frecuencia no mayor a cada 1 a 2 días hasta alcanzar el control de dolor deseado. Los pacientes pueden requerir dosis de rescate de un analgésico de acción inmediata durante la titulación. Observe los signos y síntomas del retiro de opioides o señales de sobre-sedación / toxicidad; si ocurren reacciones adversas inaceptables, la dosis superior debe reducirse.

Dosis en pacientes con compromiso renal: Pediátricos:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, la eliminación de oxicodona puede disminuirse en pacientes con daño renal, inicie la terapia con la dosis más baja del rango de dosificación.

En niños mayores de 11 años y adolescentes: $CrCl < 60 \text{ mL/minuto}$: Las concentraciones en suero están incrementadas $\approx 50\%$. Inicie con la dosis más baja del rango; ajuste la dosis según la indicación clínica. Alternativamente, dosis del 33% al 50% de la dosis calculada es recomendada. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Pacientes con Disfunción Hepática: Pediátricos:

En niños mayores de 11 años y adolescentes: Inicie Endol® con 1/3 a 1/2 de la dosis calculada recomendada. Cuidadosamente titule hasta alcanzar el efecto deseado. Si la dosis reducida es menor a la cantidad más pequeña disponible, considere el uso de un analgésico alternativo.

Pacientes Geriátricos

Refiérase a la dosis de adultos. Inicie la terapia con la dosis más baja y use con precaución.

Nuevas interacciones

Interacciones con benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central: El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central, incluyendo el alcohol, puede conducir a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. La prescripción de Oxicodona concomitante con benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central debe reservarse a pacientes para los que otras opciones alternativas sean inadecuadas. Limite la dosis y duración al mínimo requerido y haga seguimiento a los pacientes para los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Interacciones CYP 3A4: El uso con inhibidores CYP 3A4 puede resultar en un incremento en la concentración plasmática de oxicodona, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos adversos y puede causar potencialmente depresión respiratoria fatal. Además, la suspensión de un inductor CYP 3A4 puede resultar en concentraciones incrementadas de oxicodona. Monitoree a los pacientes que reciben oxicodona y un inductor o inhibidor CYP 3A4.

Interacciones con anticolinérgicos: la administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, fármacos antiparkinsonianos), puede aumentar los efectos adversos anticolinérgicos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración con opioides agonistas / antagonistas de actividad mixta: los analgésicos opioides agonistas /antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina), deben administrarse con precaución a un paciente que haya recibido o esté recibiendo un tratamiento con un agonista opioide puro. En esta situación, los analgésicos agonistas /antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de la oxicodona y / o pueden precipitar los síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Interacciones con inhibidores de la MAO: Las interacciones pueden manifestarse como síndrome de serotonina o toxicidad por opioides. El uso de oxicodona no se recomienda para pacientes que toman IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento.

Interacción con agentes serotoninérgicos: la administración concomitante de clorhidrato de oxicodona con un agente serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, puede aumentar el riesgo de síndrome de serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida.

Interacciones medicamentosas

Depresores del Sistema Nervioso Central: Pueden incrementar el efecto depresor del sistema nervioso central de la oxicodona. Manejo: Evite el uso concomitante de oxicodona y benzodiacepina u otros depresores del sistema nervioso central cuando sea posible. Estos productos no se deben combinar si existen otras alternativas de tratamiento. Si se combinan limite la dosis y la duración de cada medicamento. Riesgo D: Considere modificación de la terapia.

Inductores CYP3A4 (moderados): Pueden decrecer la concentración del sustrato sérico de CYP3A4 (alto riesgo con inductores). Riesgo C: Monitoree la terapia.

Inductores CYP3A4 (fuertes): Pueden incrementar el metabolismo del sustrato CYP3A4 (alto riesgo con inductores), Manejo: Considere una alternativa para alguno de los medicamentos. Algunas combinaciones pueden estar específicamente contraindicadas. Consulte la etiqueta de cada medicamento. Riesgo D: Considere modificación de la terapia.

Inhibidores CYP3A4 (moderados): Pueden incrementar el efecto adverso/tóxico de la oxicodona, los inhibidores CYP3A4 (moderados) pueden incrementar la concentración sérica de oxicodona, La concentración sérica del metabolito activo oximorfona puede incrementarse también. Riesgo C: Monitoree la terapia.

Inhibidores CYP3A4 (fuertes): pueden incrementar el efecto adverso/tóxico de Oxicodona. Los inhibidores CYP3A4 (fuertes) pueden incrementar la concentración

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sérica de oxycodona, La concentración sérica del metabolito activo oximorfona puede incrementarse también. Riesgo D: Considere modificación de la terapia.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes en las dosis habituales son estreñimiento, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, prurito, náuseas y vómitos. En caso de administración crónica, el estreñimiento no retrocede espontáneamente y, por lo tanto, debe cuidarse. Por otro lado, la somnolencia, las náuseas y los vómitos suelen ser transitorios y su persistencia debe hacer que se busque una causa asociada. Todos estos efectos, incluido el estreñimiento, son predecibles y deben anticiparse para optimizar el tratamiento. Pueden requerir terapia correctiva.

La incidencia de reacciones adversas clasificadas por clase de órganos del sistema, se presenta a continuación. La definición de las categorías de frecuencia de ocurrencia es la siguiente:

*Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

*Frecuente ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$)

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

* Raras ($\geq 1 / 10,000$, $< 1/1000$)

* Muy raros ($< 1 / 10,000$)

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

* Poco frecuentes: hipersensibilidad

*Desconocido: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

* Comunes: disminución del apetito

* Poco frecuentes: deshidratación.

Trastornos psiquiátricos:

*Comunes: ansiedad, confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, trastornos del pensamiento, pesadillas, especialmente en los ancianos, posiblemente alucinaciones.

*Poco frecuentes: agitación, labilidad emocional, trastornos del estado de ánimo, alucinaciones, disminución de la libido, dependencia a las drogas.

*Desconocido: Agresividad.

Trastornos del sistema nervioso:

* Muy frecuentes: somnolencia, mareos, dolor de cabeza

* Frecuentes: temblor, aumento de la presión intracraneal, que debe tratarse primero.

* Poco frecuentes: amnesia, convulsiones, hipertensión, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, trastornos del lenguaje, síncope, parestesia, disgeusia,

* Desconocido: Hiperalgesia, letargo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares:

- *Poco frecuentes: trastornos de la visión, miosis. Afecciones del oído y laberinto.
- * Poco frecuentes: mareos.

Condiciones del corazón:

- * Poco frecuentes: palpitaciones (en un contexto de síndrome de abstinencia),
- * Raras: bradicardia.

Trastornos vasculares:

- *Poco frecuentes: vasodilatación.
- * Raras: hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- * Frecuentes: disnea.
- * Poco frecuentes: depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

- * Muy frecuentes: estreñimiento, náuseas, vómitos.
- * Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia.
- * Poco frecuentes: disfagia, flatulencia, eructos, íleo.
- * No conocido: caries dental.

Trastornos hepatobiliares:

- * Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas
- * No conocido: colestasis, cólico biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- *Muy frecuentes: prurito.
- * Frecuentes: erupción cutánea, hiperhidrosis.
- * Poco frecuentes: piel seca.
- * Raras: urticaria.

Trastornos renales y urinarios:

- *Poco frecuentes: retención urinaria.

Trastornos de los órganos reproductivos y de la mama:

- *Poco frecuentes: disfunción eréctil.
- * No se sabe: amenorrea.

Trastornos endocrinos:

- *Frecuencia desconocida: hipogonadismo.

Trastornos generales y, en el caso de formas farmacéuticas inyectables, anomalías en el lugar de inyección:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Frecuente: astenia.

* Poco frecuentes: escalofríos, síndrome de abstinencia, malestar, edema, edema periférico, tolerancia al fármaco, sed.

* Desconocido: síndrome de abstinencia de la droga, cansancio.

Casos postmercadeo o reportados: Andar anormal, heces anormales, comportamiento agresivo, amenorrea, amnesia, dolor en el pecho, sensación de choque, colestasis, deshidratación, caries dental, depresión del segmento ST en Ecocardiograma, interrupción del sueño, diverticulitis (exacerbación), abuso de drogas, disgeusia, labilidad emocional, eructos, dermatitis exfoliativa, edema facial, flatulencia, reflujo gaseoso, enfermedad gastrointestinal, alucinaciones, hematuria, hiperalgesia, hiperquinesia, hipogonadismo, hipotonía, impotencia, apetito incrementado, incremento de la transferasa gamma-glutamil, incremento en ritmo cardíaco, incremento en enzimas hepáticas, incremento de sed, obstrucción intestinal, linfadenopatía, poliuria, inquietud, fiebres, SIADH, trastornos del habla, estomatitis, estupor, ideas suicidas, tendencias suicidas, síncope, tinitus, vértigo, trastornos visuales, desorden de la voz, xeroderma, sobredosificación (puede ser intencional, dependencia; cabe mencionar que la dependencia física de una medicación prescrita no significa adicción. La dependencia física implica la aparición de un síndrome de abstinencia cuando se presenta una reducción súbita o suspensión del medicamento o se administra un antagonista opioide. Se puede detectar la dependencia física después de algunos días de tratamiento con opioide. Sin embargo, la dependencia física clínicamente significativa solo se puede observar tras varias semanas de tratamiento a dosis relativamente altas. En este caso, la interrupción abrupta del opioide puede generar síntomas graves de abstinencia, dolor no controlado, sufrimiento psicológico y suicidio. Si la interrupción de opioides está indicada desde el punto de vista terapéutico, la reducción debe ser gradual por un periodo de varias semanas, así se evitarán los síntomas de abstinencia. La gravedad del síndrome de abstinencia depende principalmente de la dosis diaria del opioide, la duración del tratamiento y el estado médico del individuo, de tal manera que en un paciente que sea físicamente dependiente, se debe tener un mutuo acuerdo para reducir la dosis del opioide, teniendo en cuenta factores como dosis del medicamento, duración del tratamiento, tipo de dolor y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existe un programa estándar de reducción de opioides que sea adecuado para todos los pacientes. Este debe ser individualizado asegurando un apoyo y monitoreo continuo, según sea necesario, para evitar los síntomas graves de abstinencia, el empeoramiento del dolor o la angustia psicológica.

El síndrome de abstinencia de oxicodona es similar al producido por la morfina. Este síndrome se caracteriza por bostezos, ansiedad, frecuencia cardíaca y presión arterial incrementadas, agitación, nerviosismo, dolores musculares, temblor, irritabilidad, escalofríos alternantes con oleadas de calor, salivación, anorexia, estornudos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incontrolables, lagrimeo, rinorrea, pupilas dilatadas, diaforesis, piloerección, náuseas, vómito, cólicos abdominales, diarrea, insomnio, marcada debilidad y depresión.

3.1.9.10. SPIRON

Expediente : 20037773
Radicado : 20181132946
Fecha : 04/07/2018
Interesado : Laboratorios Andrómaco S.A.

Composición: Cada mL contiene 1 mg de risperidona.

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones

Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si no existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la risperidona, embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión ortostática e interferir con actividades que requieren agudeza visual. Puede interactuar con otros depresores del sistema nervioso central puede antagonizar los efectos de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. No usar el producto de la referencia, en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 07 de 2012 numeral 3.11.9, y solicita la aprobación del inserto versión 1/ agosto de 2011. Adicionalmente solicita se aclare que el nombre del titular que aparece en dicha acta es LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. de Chile y no Janssen Farmacéutica S.A

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de Posología
- Modificación de Interacciones
- Inserto versión: 3.0.

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:

Nuevas Contraindicaciones

Risperidona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas Precauciones y Advertencias

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. Su médico debe comprobar los signos de una elevación de azúcar en sangre. En pacientes con diabetes mellitus preexistente, se debe monitorizar regularmente el azúcar en sangre. Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica. Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia. En pacientes de edad avanzada con demencia, hay un aumento en el riesgo de tener un infarto cerebral. No debe tomar risperidona si tiene demencia provocada por un infarto cerebral. Durante el tratamiento con risperidona debe ver a su médico con frecuencia. Si usted o su cuidador observan un cambio súbito de su estado mental o la aparición repentina de debilidad o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, sobre todo si es un lado, o habla confusa, aunque sea por poco tiempo, busque tratamiento médico inmediatamente. Puede ser signo de un infarto cerebral. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Risperidona si: Tiene algún problema de corazón. Los ejemplos incluyen las alteraciones del ritmo cardíaco, o si es propenso a tener la tensión arterial baja o si utiliza medicamentos para la presión arterial. Risperidona puede reducir la presión arterial. Puede que necesite que le ajusten la dosis. Sabe de algún factor que le pueda hacer propenso a tener un infarto cerebral, tales como la tensión alta, enfermedades cardiovasculares o problemas en los vasos sanguíneos del cerebro. Ha presentado alguna vez movimientos involuntarios de la lengua, boca y cara. Ha presentado alguna vez síntomas que incluyen fiebre, rigidez muscular, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (también conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno). Tiene enfermedad de Parkinson o demencia. Si ha tenido en el pasado niveles bajos de células blancas de la sangre (que puede o no

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haber sido causado por otros medicamentos). Es diabético. Tiene epilepsia. Es varón y en alguna ocasión ha tenido una erección prolongada o dolorosa. Tiene problemas para controlar su temperatura corporal o siente un calor excesivo. Tiene problemas de riñón. Tiene problemas de hígado. Tiene un nivel anormalmente alto en su sangre de la hormona prolactina o si tiene un tumor, que posiblemente sea dependiente de la prolactina. Usted o alguien de su familia tiene antecedentes de problemas de coágulos en la sangre dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre. Si tiene dudas sobre si lo leído anteriormente le afecta, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Risperidona. Debido a que en muy raras ocasiones se ha observado en pacientes tratados con Risperidona un número peligrosamente bajo de un tipo de células blancas necesarias para combatir las infecciones en la sangre, su médico puede comprobar el número de células blancas. Risperidona puede hacerle aumentar de peso. Un aumento significativo de peso puede afectar desfavorablemente su salud. Su médico realizará regularmente un seguimiento de su peso. Risperidona aumenta frecuentemente los niveles de una hormona llamada prolactina. Esto puede causar efectos adversos como trastornos del periodo menstrual o problemas de fertilidad en mujeres o hinchazón de las mamas en hombres. Si aparecen estos efectos adversos, se recomienda la evaluación de los niveles de prolactina en sangre. Durante la intervención en el ojo por turbidez de las lentes (cataratas), la pupila (el círculo negro situado en medio del ojo), puede no aumentar de tamaño como se necesita. Además, el iris (la parte coloreada del ojo) se puede poner flácido durante la cirugía y esto puede causar daño en el ojo. Si usted está pensando en operarse de los ojos, asegúrese de informar a su oftalmólogo que está usando este medicamento.

Niños y adolescentes

Se deben haber descartado otras causas del comportamiento agresivo antes de empezar el tratamiento para desórdenes de conducta. Si durante el tratamiento con risperidona sufre fatiga, cambiando las horas de administración, pueden mejorar sus dificultades para prestar atención. Antes de iniciar el tratamiento, se puede medir su peso o el de su hijo y se puede seguir midiendo de forma regular durante el tratamiento. Un estudio pequeño e inconcluso ha notificado un aumento en la altura de niños que tomaron risperidona, pero se desconoce si esto es un efecto del fármaco o es debido a otra razón.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico decidirá si puede tomarlo. Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con Risperidona en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe poner en contacto con su médico. Risperidona puede aumentar los niveles de una hormona llamada "prolactina" que puede afectar a la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Se ha observado mareo, cansancio y problemas de visión durante el tratamiento con Risperidona. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas sin consultarlo antes con su médico.

Spiron 1 mg/ml solución oral contiene ácido benzoico (E 210). Este medicamento contiene 1 mg de ácido benzoico en cada 1 ml de solución oral. El ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Interacciones

El riesgo de interacción de la Risperidona en combinación con otras drogas no ha sido sistemáticamente evaluado.

- Por los efectos primarios (depresores) sobre el SNC, debiera usarse con cautela en terapias concomitantes con otras drogas que actúen a nivel central, incluyendo bebidas alcohólicas.
- Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al recetar risperidona con otros productos medicinales que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos (p.ej., quinidina, dysopiramide, procainamida, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antimaláricos (es decir, quinina y mefloquina) y con las medicinas que causan desequilibrio de electrolitos (hipocalemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de la risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.
- Potencial de risperidona para afectar a otros productos medicinales: Risperidona debe utilizarse con precaución en combinación con otras sustancias de acción centralizada, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo aumentado de la sedación.
- Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros antagonistas dopaminérgicos. Si esta combinación se considera necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, se debe prescribir la dosis eficaz más baja de cada tratamiento.
- Se ha observado hipotensión clínicamente significativa post-marketing con el uso concomitante de tratamiento con risperidona y antihipertensivos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del litio, valproato, digoxina o topiramato.
- El itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y un inhibidor de gp-P, en dosis de 200 mg/día incrementó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa alrededor de 70%, con dosis de risperidona de 2 a 8 mg/día.
- El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y un inhibidor de gp-P, en dosis de 200 mg/día incrementó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas del 9-hidroxirisperidona.
- Inhibidores de la proteasa: No están disponibles datos de estudios formales, sin embargo, debido a que ritonavir es un inhibidor potente de la CYP3A4 y un inhibidor débil de la CYP2D6, ritonavir y los inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir potencialmente incrementan las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.
- Furosemida: En ensayos controlados con placebo sobre risperidona en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad

Potencial de otros medicamentos que afectan la risperidona:

- La carbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de la fracción antipsicótica activa de Risperidona.
- Pueden observarse efectos similares con otros inductores de las enzimas hepáticas como CYP3A4, así como la P-glicoproteína, por ejemplo con: rifampicina, fenitoína y fenobarbital.
- Una vez que se suspenda la carbamazepina u otros inductores de enzimas hepáticas, la dosis de Risperidona debe reevaluarse.
- Fluoxetina, paroxetina e inhibidores de CYP 206, aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero menos de la fracción antipsicótica activa. Se espera que otros inhibidores de CYP 206, como la quinidina, pueden afectar las concentraciones plasmáticas de risperidona en un manera similar. Cuando el uso concomitante de fluoxetina o paroxetina es iniciado o discontinuado, el médico debe reevaluar la dosificación de la risperidona.
- Verapamilo, un inhibidor de la CYP 3A4 y P-gp, aumenta la concentración plasmática de risperidona. Galantamina y donepezilo no muestran un efecto

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la risperidona y la fracción antipsicótica activa.

- Algunos fármacos como fenotiazinas, antidepresivo tricíclicos y betabloqueadores pueden aumentar la concentración plasmática de Risperidona, no así la de la fracción activa antipsicótica.
- Amitriptilina no afecta la farmacocinética de la risperidona o la fracción antipsicótica activa.
- Cimetidina y ranitidina incrementan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente de la fracción antipsicótica activa. Eritromicina, un inhibidor de CYP 3A4, no altera la farmacocinética de la risperidona, ni la fracción antipsicótica activa. El uso concomitante de Risperidona con fármacos que se unen en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas no conlleva a cambios clínicamente relevantes en el desplazamiento de Risperidona y de las otras drogas.
- El uso combinado de los psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona en niños y adolescentes no alteró la farmacocinética y eficacia de la risperidona.
- No se recomienda el uso concomitante de risperidona oral con Paliperidona, ya que al ser la Paliperidona el metabolito activo de la risperidona, la combinación de los dos puede conducir a la exposición de la fracción antipsicótica activa.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción de población pediátrica en adultos.

La administración crónica de clozapina puede disminuir el clearance de risperidona.

Nueva Posología

- Alternativo en los tratamientos de Esquizofrenia aguda y crónica:

-

Adultos:

Spiron® se puede administrar una o dos veces al día.

La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de Spiron®. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias de entre 4 mg y 6 mg. En algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis inicial y de mantenimiento, menores.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis por encima de 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas, y pueden aumentar la incidencia de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel.

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

Poblaciones pediátricas:

Spiron® no está recomendado en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.

- Monoterapia en desorden bipolar

Episodios maníacos en trastornos bipolares

Adultos:

Spiron® debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg. Si se requiere ajuste de dosis, debe realizarse a intervalos de al menos 24 horas como mínimo y en incrementos de 1 mg por día. Spiron® se puede administrar en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día. No se han investigado dosis diarias mayores de 6 mg de Spiron® en pacientes con episodios maníacos.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de Spiron® debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

Población pediátrica:

Spiron® no está recomendado en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de eficacia.

- Tratamiento de los desórdenes de conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental

Para pacientes de >50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de <50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de SPIRON® debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Spiron® no está recomendado en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

- Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo:

La dosis de Spiron® se debe individualizar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria total de Spiron® se puede administrar una vez al día, o la mitad de la dosis diaria total se puede administrar dos veces al día.

Para pacientes con peso corporal inferior a 20 kg, la dosis inicial es de 0,25 mg por día. Para pacientes con peso corporal mayor o igual a 20 kg, la dosis inicial es de 0,5 mg por día. Después de un mínimo de cuatro días, la dosis puede aumentarse hasta la dosis recomendada de 0.5 mg por día para pacientes de menos de 20 kg y 1.0 mg por día para pacientes de 20 kg o más.

Mantenga esta dosis durante un mínimo de 14 días. En pacientes que no logran una respuesta clínica suficiente, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas o más, en incrementos de 0.25 mg por día para pacientes menores de 20 kg, o incrementos de 0.5 mg por día para pacientes mayores o iguales a 20 kg. El rango de dosis efectiva es de 0.5 mg a 3 mg por día. No hay datos de dosificación disponibles para niños que pesan menos de 15 kg.

Una vez que se haya logrado y mantenido una respuesta clínica suficiente, considere reducir gradualmente la dosis para lograr el equilibrio óptimo de eficacia y seguridad. El médico que elige usar Spiron® durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para el paciente individual.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse de una dosis de una vez al día administrada a la hora de acostarse o administrar la mitad de la dosis diaria dos veces al día, o una reducción de la dosis.

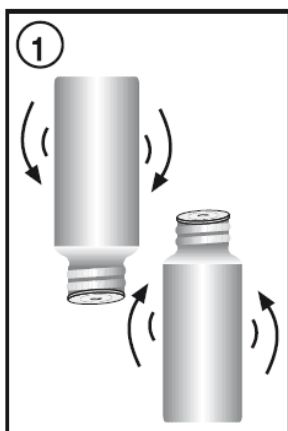
Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menos capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan elevación de la concentración plasmática de la fracción libre de Spiron®.

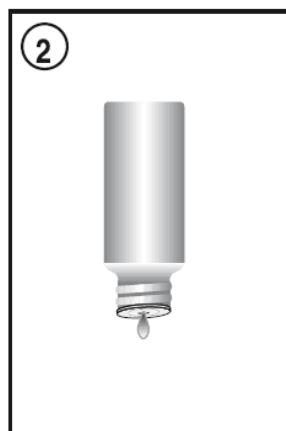
Independientemente de la indicación, tanto la dosis inicial como las consecutivas deben reducirse a la mitad, y el ajuste de la dosis debe ser más lento en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Spiron® se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes.

Modo de uso

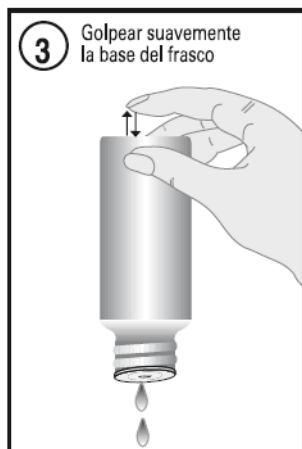


1
Sacar la tapa del frasco e invertir suavemente en 180°, las veces que sea necesario hasta que aparezca la primera gota.

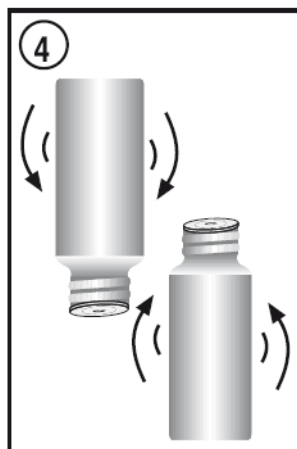


2
El conteo gotas se debe realizar ubicando el frasco en posición vertical con el extremo del gotario hacia abajo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al aparecer la primera gota, golpear suavemente la base del frasco con el dedo hasta su dispensación y mantener esta operación hasta la 4^{ta} o 5^{ta} gota.



volver a invertir el frasco hasta la posición inicial con el gotario hacia arriba para facilitar el llenado de la cámara de aire continuar con la operación de dispensación acorde a lo señalado anteriormente.

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto Versión: 3.0 de 29/06/2018, la Sala Especializada de Medicamentos, considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento en cuanto al ítem de posología, teniendo en cuenta que adiciona información relacionada con la indicación “Agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa”, la cual no se encuentra aprobada en registro sanitario, suprime información relacionada con la indicación de “Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo” y modifican información relacionada con “Monoterapia en desorden bipolar” al incluir el siguiente texto: “Para uso combinado con estabilizadores del humor”. Por lo tanto, recomienda no aprobar el Inserto ni la IPP para el producto de la referencia.

3.1.9.11. DEXMEDETOMIDINA 100 µg Solución estéril

Radicado : 20181266249

Intención No. : 2018000975

Fecha : 24/12/2018

Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición : Cada mL de solución contiene 100 µg de dexmedetomidina base

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre contraindicaciones, precauciones y advertencias, posología, reacciones adversas e interacciones para el producto de referencia.

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes con abuso y dependencia de drogas.

En niños y pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias

Embarazo, lactancia

General

El medicamento debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o en salas de operaciones. Debido a los efectos farmacológicos conocidos del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben el tratamiento.

La respiración debe ser monitoreada en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

Cardiovascular

Hipotensión, bradicardia y paro sinusal: Se han notificado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con clorhidrato de dexmedetomidina para la administración por inyección en voluntarios adultos jóvenes y sanos con tono vagal alto o con diferentes vías de administración, incluida la administración rápida endovenosa o bolus.

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir disminuir o interrumpir la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevación de las extremidades inferiores y uso de agentes presores.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por estímulos vagales; los clínicos deben estar preparados para intervenir. La administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) debe ser considerada para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos, glicopirrolato o atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar el medicamento en pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y / o disfunción ventricular grave. Debido a que disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, puede esperarse que la hipotensión y / o bradicardia sea más pronunciada en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en pacientes mayores de 65 años.

En situaciones en las que se administran otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración conjunta de clorhidrato de dexmedetomidina podría tener un efecto farmacodinámico aditivo y debe administrarse con precaución.

Hipertensión transitoria: se ha observado hipertensión transitoria durante la dosis de carga y el período de mantenimiento en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos del clorhidrato de dexmedetomidina en algunos pacientes. La hipertensión transitoria a menudo se denomina hipertensión paradójica en la literatura. La reducción de la velocidad de infusión puede ser deseable. El tratamiento con un vasodilatador puede ser necesario. El uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto en el sistema cardiovascular debe revisarse para descartar posibles interacciones.

Dependencia / Tolerancia

El potencial de dependencia del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección no se ha estudiado en humanos. El clorhidrato de dexmedetomidina para inyección exhibe acciones farmacológicas similares a las de la clonidina; es posible que la dexmedetomidina produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina al suspenderlo.

Endocrino y metabolismo

La evidencia disponible es inadecuada para confirmar si la dexmedetomidina está asociada con una supresión adrenocortical significativa. La adecuación de la función adrenocortical debe evaluarse y gestionarse individualmente.

Hepático / Biliar / Pancreático

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el aclaramiento de la dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, la reducción de la dosis debe considerarse en pacientes con insuficiencia hepática

Debido a que el aclaramiento del clorhidrato de dexmedetomidina disminuye con la severidad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Renal

Los productos de glucuronidación y oxidación de la dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave, especialmente en aquellos con comorbilidades.

Se han notificado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes que recibieron infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. La reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento deben considerarse en pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina inyectable que desarrollen poliuria.

Consideraciones perioperatorias

Despertar: Se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina para inyección se pueden despertar y estar alertas cuando se estimulan. Esto solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Retirada

Unidad de Cuidados Intensivos

El clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y ventilados mecánicamente que se recuperan en una unidad de cuidados postoperatorios o en un entorno de cuidados intensivos. Durante el uso del medicamento en un entorno de cuidados intensivos, los pacientes deben ser monitoreados continuamente, especialmente por sus indicadores de seguridad cardiovascular.

Con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina a adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos relacionados con la abstinencia más comunes en las 48 horas posteriores a la interrupción fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). Puede ser necesario el manejo sintomático de estos eventos adversos.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con catecolamina elevada pueden ocurrir, con o después de los eventos mencionados anteriormente. La taquicardia que requirió intervención en las 48 horas posteriores a la interrupción del Clorhidrato de Dexmedetomidina ocurrió en el 8% de los pacientes, y la hipertensión que requirió

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intervención en las 48 horas posteriores a la interrupción del Clorhidrato de Dexmedetomidina ocurrió en el 4% de los pacientes. Si se produce taquicardia y / o hipertensión después de la interrupción del tratamiento con clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, está indicada una terapia de soporte.

Sedación consciente

No se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción de la infusión del Clorhidrato de Dexmedetomidina a corto plazo (<6 horas) en sujetos adultos.

Posología

Consideraciones de dosificación

- El clorhidrato de dexmedetomidina se debe usar solo en instalaciones con el personal adecuado y equipado para anestesia, reanimación y monitoreo cardiovascular.
- El clorhidrato de dexmedetomidina no debe usarse generalmente por más de 24 horas. Su uso continuado durante más de 24 horas debe determinarse basándose en una evaluación cuidadosa de las condiciones del paciente.
- El clorhidrato de dexmedetomidina se debe administrar utilizando un dispositivo de infusión controlada con la precisión adecuada.

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Unidad de Cuidados Intensivos Sedación

Inicio

- El clorhidrato de dexmedetomidina se utiliza para pacientes adultos ya intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.
- Una evaluación del nivel de sedación y la necesidad del clorhidrato de dexmedetomidina debe preceder el inicio del clorhidrato de dexmedetomidina.
- Para los pacientes que se convierten de una terapia sedante alternativa, generalmente no es necesaria una dosis de carga. El clorhidrato de dexmedetomidina se puede iniciar con una infusión de carga de hasta un mcg / kg durante 20 minutos, si es necesario.

Mantenimiento

- Los pacientes adultos generalmente requerirán una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.1 mcg / kg / hr. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel óptimo de sedación.

Se recomienda precaución cuando se utilicen dosis superiores a 0.7 mcg / kg / hr. La experiencia es limitada a dosis superiores a 1.1 mcg / kg / hr. No se debe intentar una dosis superior a 1,4 mcg / kg / hr.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El uso de dexmedetomidina por más de 24 horas debe evaluarse individualmente. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares por la necesidad de continuar con la sedación. La experiencia del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección durante más de 4 días es limitada.
- Se puede agregar otro sedante intravenoso (por ejemplo, midazolam o propofol) de acuerdo con la evaluación clínica. También se pueden usar opioides o agentes bloqueadores neuromusculares, según la evaluación individual.

Sedación consciente

- Basado en la evaluación de las escalas de alerta / sedación de Ramsay y Observer, la infusión de carga proporciona un inicio de la sedación clínicamente eficaz de 10 a 15 minutos después del inicio de la infusión.

Inicio

Para pacientes adultos, el clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia con una infusión de carga de un mcg / kg durante 10 minutos.

Para pacientes mayores de 65 años o para aquellos que se someten a procedimientos menos invasivos, como la cirugía oftálmica, puede ser adecuada una infusión de carga de 0,5 mcg / kg durante 10 minutos.

Mantenimiento

La infusión de mantenimiento del clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia a 0,6 mcg / kg / h y se titula para lograr el efecto clínico deseado con dosis que varían de 0,2 a 1 mcg / kg / hr. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel de sedación objetivo.

Después de la carga en la intubación con fibra óptica en paciente despierto, se recomienda una dosis de mantenimiento fija de 0.7 mcg / kg / hr hasta que se asegure el tubo endotraqueal.

Ajuste de dosis

Debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, puede requerirse una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina u otros anestésicos, sedantes, hipnóticos u opioides concomitantes cuando se administra de forma conjunta.

Se debe considerar una reducción de la dosis para las infusiones de carga y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes mayores de 65 años.

INTERACCIONES

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos, incluyendo efectos sedantes, anestésicos y cardiorespiratorios. Estudios específicos han confirmado el aumento de estos efectos con isoflurano, propofol alfentanilo, y midazolam.

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser requerida una reducción de la dosis de dexmedetomidina o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante cuando se administren conjuntamente con la dexmedetomidina

Se ha estudiado la inhibición de los enzimas CYP incluyendo el CYP2B6 en incubaciones de microsomas hepáticos humanos. Los ensayos *in vitro* sugieren que existe una interacción potencial *in vivo* entre la dexmedetomidina y sustratos con metabolismo dominante por el CYP2B6.

Se ha observado la inducción de la dexmedetomidina *in vitro* sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, y no se puede excluir una inducción *in vivo*. Se desconoce la relevancia clínica.

Se debe considerar la posibilidad del aumento de los efectos hipotensores y bradicárdicos en pacientes que reciben otros medicamentos que causan estos efectos, por ejemplo betabloqueantes, aunque en un estudio de interacción con esmolol los efectos adicionales fueron modestos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos):

Las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente con la dexmedetomidina en la UCI son hipotensión, hipertensión y bradicardia, que ocurren en aproximadamente el 25%, 15% y 13% de los pacientes, respectivamente. La hipotensión y la bradicardia también fueron las reacciones adversas graves más frecuentes relacionadas con la dexmedetomidina, ocurriendo en el 1,7% y el 0,9%, respectivamente, de pacientes aleatorizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Sedación de procedimiento/sedación consciente:

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas con dexmedetomidina en la sedación de procedimiento se enumeran más adelante (los protocolos de ensayos de fase III incluyeron umbrales predefinidos para la notificación de cambios en la presión sanguínea, tasa respiratoria y cardíaca como eventos adversos).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hipotensión (55% en el grupo de dexmedetomidina frente a 30% en el grupo placebo con midazolam y fentanilo de rescate)

Depresión respiratoria (38% en el grupo de dexmedetomidina frente a 35% en el grupo placebo con midazolam y fentanilo de rescate)

Bradicardia (14% en el grupo de dexmedetomidina frente al 4% en el grupo placebo con midazolam y fentanilo de rescate)

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han acumulado a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos en cuidados intensivos.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (≥ 100 a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiperglucemia, hipoglucemia

Poco frecuentes: Acidosis metabólica, hipoalbuminemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agitación

Poco frecuentes: Alucinación

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Bradicardia^{1,2}

Frecuentes: Isquemia de miocardio o infarto, taquicardia

Poco frecuentes: Bloqueo auriculoventricular de primer grado, gasto cardiaco disminuido

Trastornos vasculares

Muy Frecuentes: Hipotensión², hipertensión^{1,2}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy Frecuentes: Depresión respiratoria^{2,3}

Poco frecuentes: Disnea, apnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas², vómitos, boca seca²

Acta No. 20 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

Poco frecuentes: Distensión abdominal

Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: Poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Síndrome de abstinencia, hipertermia
Poco frecuentes: Fármaco ineficaz, sed

- 1 Ver la sección de Descripción de reacciones adversas seleccionadas**
 - 2 Reacción adversa observada también en estudios de sedación de procedimiento**
 - 3 Incidencia “frecuente” en estudios de sedación en la UCI**
- Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

En sujetos relativamente sanos no ingresados en la UCI tratados con dexmedetomidina, la bradicardia condujo ocasionalmente a parada o pausa sinusal. Los síntomas respondieron a la elevación de las piernas y a los anticolinérgicos tales como atropina o glicopirrolato. En casos aislados la bradicardia ha progresado a periodos de asistolia en pacientes con bradicardia preexistente.

La hipertensión se ha asociado con el uso de una dosis de carga y esta reacción se puede reducir evitando dicha dosis de carga o reduciendo la velocidad de perfusión o la dosis de carga.

3.1.9.12. MOMETASONA FUROATO 0,1% LOCION

Expediente : 19947271
Radicado : 20181269598
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 0.1 g de Mometasona Furoato

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:
Terapia corticosteroide de la piel.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. No debe administrarse por más de 14 días.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 1.0 Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018

Nueva dosificación

Aplique algunas gotas de Mometasona a las áreas afectadas de piel una vez al día y masajee suavemente hasta que desaparezca.

La terapia se debe discontinuar cuando se alcanza el control sobre la piel afectada. Si no se observa una mejora dentro de 2 semanas, reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

Mometasona no se debe usar con vendajes oclusivos a menos de que el médico lo indique. No debe aplicarse en el área del pañal (si el paciente todavía los requiere) o pantalones de plástico, ya que estas prendas pueden constituir vestimenta oclusiva.

Mometasona loción es para uso tópico solamente. No es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Evite el uso en la cara, la ingle o las axilas.

Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia de mometasona loción no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, no debe administrarse en este grupo etario.

Debido a una mayor proporción de superficie de la piel respecto a la masa corporal, los pacientes pediátricos están en mayor riesgo que los adultos de presentar supresión del eje HPA y el síndrome de Cushing cuando se tratan con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, también están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del retiro del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel, incluyendo estrías, cuando son tratados con corticosteroides tópicos. Los pacientes pediátricos a los que se les suministran corticosteroides tópicos en más del 20% de la superficie corporal están en mayor riesgo de supresión del eje HPA.

En pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos se ha reportado: supresión del eje HPA, síndrome de Cushing, retardo de crecimiento lineal, aumento de peso retrasado e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión suprarrenal en niños incluyen

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles bajos de cortisol en plasma y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanelas abultadas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Uso geriátrico

Información disponible no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

Embarazo y lactancia.

Efectos en el sistema endocrino

La absorción sistemática de corticosteroide tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico- pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocortoide después de la retirada del tratamiento o durante el tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistemática de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide tópico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA, debido al potencial de absorción sistémica. Esto puede hacerse usando la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Los factores que predisponen a un paciente usando corticosteroides tópicos a supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides de alta potencia, tratamiento de áreas extendidas, uso prolongado, empleo de vendajes oclusivos, alteración de la barrera de la piel, falla hepática y corta edad.

Si se documenta la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir por un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida al suspender los

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides tópicos. Con poca frecuencia, pueden ocurrir signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticosteroides, que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a la mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

Dermatitis alérgica por contacto

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona Loción 0,1% debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado.

La dermatitis alérgica de contacto con corticosteroides generalmente se diagnostica observando fallas en la cicatrización en lugar de notar una exacerbación clínica. Tal observación debe ser corroborada con una prueba de parche de diagnóstico apropiada.

La mometasona loción no debe usarse en el tratamiento de la dermatitis del pañal.

Infecciones concomitantes de la piel

En presencia de una infección dermatológica debe instruirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya contraído o controlado adecuadamente.

Alteraciones visuales

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para evaluar causas posibles. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Mometasona loción 0,1% no es para uso oftálmico.

Recuerde a su paciente que:

- Siga las instrucciones de empleo de mometasona loción y que esta no debe emplearse para otro desorden diferente del de su indicación.
- Evite el contacto con los ojos.
- Mometasona loción es solo para uso externo.
- No use mometasona loción en la cara, axilas, o en la zona de la pelvis.
- La zona a tratar no se debe cubrir con vendajes oclusivos (a menos que esta sea la indicación dada por el médico).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Notifique cualquier reacción adversa local al médico.
- No use mometasona loción en pañalitis.
- Suspenda la terapia cuando se logre el control. Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, consultar al médico nuevamente.
- No use otros productos que contengan corticosteroides con mometasona loción sin antes consultar con el médico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han notificado con corticosteroides tópicos, pero puede ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos. Estas reacciones son: irritación, sequedad, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos oculares: Puede presentarse visión borrosa (rara) y coriorretinopatía (frecuencia no conocida).

Nuevas interacciones

No se han conducido estudios de interacción fármaco-fármaco con mometasona loción

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.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. REMITIVA

Expediente : 20099610
Radicado : 20191090859
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Indicaciones: remitiva está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés), con:
- síndromes mielodisplásicos (smd) intermedio 2 y de alto riesgo según el sistema internacional de puntaje pronóstico (ipss).
- leucemia mielomonocítica crónica (cmml) con entre 10-29% de blastos en la médula sin trastorno mieloproliferativo.
- leucemia mieloide aguda (lma) con entre 20-30 % de blastos y displasia multilineal de acuerdo con la clasificación de la organización mundial de la salud (oms)
- remitiva está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 años o más que no son elegibles para el hsct con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la oms

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

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:

- 1 Modificación de vía de administración
- 2 Inserto versión 00

Nueva vía de administración

Intravenosa (I.V.) y Subcutánea (S.C.)

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:

Nueva vía de administración:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Subcutánea (S.C.)

Vías de administración:

Intravenosa (I.V.) y Subcutánea (S.C.)

Posología/dosificación - modo de administración:

Primer ciclo de tratamiento:

La dosis inicial, tanto subcutánea como intravenosa, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m² diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes:

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamientos y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 o 6 ciclos de tratamiento.

Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberá monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal, y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

Ajuste la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio:

En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) $> 3,0 \times 10^9/L$, y plaquetarios $> 75,0 \times 10^9/L$, se deberá ajustar la dosis de las siguientes maneras, en función de los valores nadir para un ciclo determinado.

Recuentos de Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
ANC ($10^9/L$)	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	
$< 0,5$	$< 25,0$	50 %
0,5-1,5	25,0 – 50,0	67 %
$> 1,5$	$> 50,0$	100 %

En pacientes con valores leucocitarios $< 3,0 \times 10^9/L$, ANC $< 1,5 \times 10^9/L$, o plaquetarios $< 75 \times 10^9/L$, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con los valores más bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indica abajo excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y ANC mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30 – 60 %	15 – 30 %	< 15 %
	% Dosis en el ciclo siguiente		
50 – 75 %	100 %	50 %	33 %
> 75 %	75 %	50 %	33 %

Si se observan valores bajos, según cuadro anterior al siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio del ciclo precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea >25 % por encima de los valores nadir y en aumento. Si no se observa un aumento >25 % hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50 % de la dosis programada.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos:
En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico, valores inferiores a 20 mEq/L, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el Nitrógeno Ureico en sangre o la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores a los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento

Administración en pacientes de edad avanzada:

Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a la droga puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor propensión a padecer una disminución en la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será realizar monitoreos de la función renal

PREPARACIÓN:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Azacitidina es una droga citotóxica, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las suspensiones de azacitidina. Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lave bien inmediatamente con agua y jabón.

Si entra en contacto con las membranas mucosas lave bien con agua. Cada frasco ampolla de azacitidina es de uso única y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada fresco ampolla deberán descartarse adecuadamente.

Preparación para la administración subcutánea:

Azacitidina debe ser reconstituida en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyectable.

El diluyente deberá inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar y rodar el frasco con firmeza hasta lograr una suspensión uniforme, La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas. El producto puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero deberá ser administrado dentro del término de 1 hora luego de su reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea retardada:

El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. La dosis superior a 4 ml debe dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2° - 8°C) hasta 8 horas.

Luego de reiterarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea:

Para obtener una suspensión homogénea, se debe suspender nuevamente el contenido de la jeringa, para lo cual se debe invertir la jeringa 2 a 3 veces y hacer rodar vigorosamente, entre las palmas durante 30 segundos inmediatamente antes la administración.

Azacitidina suspensión se administra por vía subcutánea. La dosis superior a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen a parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,54 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.

Estabilidad de la suspensión:

Azacitidina reconstituida para administración subcutánea puede conservarse por hasta 1 hora a 25°C o por 8 horas entre 2° C y 8° C.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir en número adecuado de frasco ampolla de azacitidina para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada frasco con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución debe ser clara. Toda especialidad farmacéutica parenteral debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que solución y el contenedor lo permita.

Extraer la cantidad requerida de azacitidina solución para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50 - 100 ml de solución de lactato sódico compuesta (Ringer Lactato).

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

Azacitidina es incompatible con soluciones de dextrosa al 5 %, Hespan, o soluciones con bicarbonato.

Estas soluciones tienen el potencial de aumentar a la tasa de degradación de azacitidina, y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa:

Azacitidina solución se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un período de 10 - 40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de azacitidina.

Estabilidad de la solución:

Azacitidina reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero su administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 rL - ASPARAGINASA x 500 UI/1mL

Expediente : 20156169
Radicado : 20181261803 / 20191019492 / 20191115113
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Al Pharma SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento r-L Asparaginasa x 500 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) que no se incluyó en el acta 06 de 2019 de la SEMNIMB numeral 3.1.2.1

Acta No. 20 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 (SEM) emitió concepto en el numeral 3.8.2 del Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB y reitera lo publicado:

1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4° se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.
3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:

- **Eficacia**
- **Seguridad**
- **Dosificación**

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. El medicamento rL- asparaginasa x 500 UI/1mL se encuentra incluido en las normas farmacológicas 6.0.0.0.N10
5. El medicamento rL- asparaginasa x 500 UI/1mL cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones “indicado como componente de un tratamiento antineoplásico combinado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos

En la solicitud allegada no se aportan soportes para demostrar que se cumple con la definición y criterios estipulados en el decreto 481 de 2004 por lo tanto se requiere dar respuesta a los siguientes requerimientos:

- No aportan información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes
- No allegan soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad

Se requiere ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado. (Ya se encuentra la asparaginasa erwiniana y la E Coli asparaginasa 1000 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles y se cuenta con titular con disponibilidad de L asparaginasa E Coli)

3.1.12.2. LUTECIO 177

Radicado : 20191109599
Fecha : 11/06/2019
Interesado : Pronuclear SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del producto Lutecio 177 solución inyectable 10- 200 mCi del listado de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos Vitales No disponibles, que figura incluido desde año 2010. Informan acerca de un radicado 2016103715 del 01/08/2016 y afirman que la empresa Pronuclear SAS se encuentra comercializando en el mercado el medicamento de la referencia y se cuentan con las cantidades suficientes para abastecer el mercado nacional.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada por el interesado, la disponible en el Invima y en el Ministerio de Salud y Protección Social identificando:

- De acuerdo con la información del Ministerio de Salud y Protección Social, la empresa Pronuclear SAS no ha reportado la comercialización del medicamento con expediente 20097303 que corresponde con el registro sanitario INVIMA 2016M-0017421
- El Lutecio no puede ser administrado directamente a los pacientes sin el medicamento transportador. Es claro que como figura en las indicaciones aprobadas, el Lutecio 177 se utiliza para el radiomarcage de otros medicamentos que dependiendo de su afinidad, ejercen una acción terapéutica. Es decir se debe disponer de una molécula transportadora desarrollada y autorizada para el marcaje como fue autorizada la indicación: “Para ser utilizado solamente para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrollados y autorizados específicamente para radiomarcage con este radionúclido”
- A la fecha la empresa Pronuclear SAS no ha dado respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de la Comisión Revisora en el numeral 3.11.1 y 3.11.2 del acta No. 08 de 2017 SEMPB, donde se requirió radicar la solicitud de evaluación farmacológica de los kit a radiomarcarse es decir demostrar la eficacia y seguridad (ejemplo DOTATATE, ácido etilendiaminotetra-metilenfosfónico, EDTMP y anticuerpo monoclonal CC49) o su elaboración en las entidades autorizadas por el Invima, ajustándose a las condiciones que exige la normatividad vigente sobre certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, de Elaboración y uso de medicamentos en seres humanos.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora reitera el concepto del acta 08/2017 de la SEMPB sobre el retiro del Lutecio 177 del LMVND: este se hará una vez la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora tenga la seguridad de que existe el mecanismo para cubrir la necesidades nacionales de uso del Lutecio 177 en las indicaciones aprobadas, lo cual hace exigible que se disponga del medicamento transportador y no haya otros criterios para mantenerlo en el Listado. Se recomienda la monitorización de la disponibilidad del Lutecio 177, del medicamento transportador y del reporte de la comercialización al sistema previsto por el Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.3. 5- FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/1mL
5- FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Radicado : 20191114517
Fecha : 17/06/2019
Interesado : Blau Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Fluorouracilo del listado de medicamentos vitales no disponibles por disponer de inventario del medicamento que cuenta con registro sanitario vigente INVIMA 2018M-0018360

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando en el análisis del estado de desabastecimiento del medicamento de la referencia que aún no se ha establecido la estabilización en el mercado, por lo tanto no se retira aún el medicamento del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recomienda para el estudio de las solicitudes de precise la concentración expresada en el caso de las soluciones o producto para reconstituir en un mililitro.

3.1.12.4. METOTREXATO

Radicado : 20191114517
Fecha : 17/06/2019
Interesado : Blau Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Metotrexato del listado de medicamentos vitales no disponibles por disponer de inventario del medicamento que cuenta con registro sanitario vigente INVIMA 2018M-0018407

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando en el análisis del estado de desabastecimiento del medicamento de la referencia que aún no se ha establecido la estabilización en el mercado, por lo tanto no se retira aún el medicamento del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recomienda para el estudio de las solicitudes de precise la concentración expresada en el caso de las soluciones o producto para reconstituir en un mililitro.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.5. HEPATITIS B

HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA
HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / ml
HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA
HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 µg / 1 mL
HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA
HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 40 µg / 1 mL

Radicado 20191121073
Fecha: 26/06/2019
Interesado: Sanofi Pasteur SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE de 3, 20 y 40 microgramos por mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

Comportamiento de la comercialización del producto durante año 2018 y primer trimestre de 2019
Titulares con registro sanitario vigente o en renovación
Información allegada por el interesado

El análisis establece que aún no se ha establecido la estabilización en el mercado de la disponibilidad del medicamento en el mercado, por lo tanto no se retira aún el producto biológico del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recomienda reportar al grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora la disponibilidad y especificar la concentración del medicamento que solicitan excluir del listado.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. LEVODROPROPIZINA

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

Concentración:

Acta No. 20 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

0,6 g / 100 mL
6 g / 100 mL

Forma farmacéutica:
Jarabe y Solución Oral

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de las formas improductivas de tos, como tos irritativa o tos nerviosa en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes que sufren broncorrea o con la función mucociliar afectada (síndrome de Kartagener, discinesia del cilio bronquial).
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de 2 años.
- Severa disfunción hepática

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evaluar la administración a pacientes:

- Diabéticos
- Con fallos hepáticos y renales

Advertencias sobre excipientes:

Levodropropizina jarabe: Este medicamento contiene 4g de sacarosa por dosis de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

Puede producir caries.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo.

Levodropropizina gotas: Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de levodropropizina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reproducción.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

La levodropropizina se excreta en la leche materna. Por este motivo, se desaconseja el uso durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento raramente puede causar somnolencia, por lo que es conveniente prevenir a los pacientes que si la notan, no conduzcan ni manejen maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

JARABE:

Adultos: 10 ml cada 6-8 horas. No administrar más 3 veces al día.

Población pediátrica y adolescentes:

Niños de 2 -6 años, solo bajo control médico.

La dosis se calcula en función del peso del paciente administrando 1 mg por kg/toma, cada 6-8 horas. No más de 3 tomas en 24 horas.

La cantidad de medicamento a administrar se indica en la tabla siguiente:

	kg	ml 3 veces al día
	10 - 15	2,5
	16 - 20	3
	21 - 30	5
Adolescentes	31 - 45	7,5
	Más de 45	10

GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN:

Adultos: 20 gotas (equivalente a 1 ml) hasta 3 veces al día, en intervalos no inferiores a 6 horas salvo que el médico establezca otra pauta.

Población pediátrica (niños mayores de 2 años): 1 gota (3 mg de principio activo) por

Acta No. 20 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

kg/día, divididas en 3 tomas diarias, a intervalos de, como mínimo, 6 horas.

La cantidad de medicamento a administrar en función del peso se indica la tabla siguiente:

kg	N° gotas 3 veces al día
11-13	4
14-16	5
17-19	6
20-22	7
23-25	8
26-28	9
29-31	10
32-34	11
35-37	12
38-40	13
41-43	14
44-46	15
Superior a 46	20

A menos que el médico establezca otra pauta.

Según recomendaciones del médico podría doblarse la dosificación, pero en ningún caso se administrará más de 20 gotas, 3 veces al día.

La observación de que la farmacocinética de Levodropropizina no se altera significativamente en los pacientes ancianos sugiere que en éstos no se requerirían ajustes ni modificaciones en la pauta posológica. En cualquier caso, debido a la evidencia de que la sensibilidad farmacodinámica a varios fármacos se altera en los ancianos, debe evaluarse la situación clínica del paciente cuando se administra Levodropropizina a ancianos.

En dosis terapéuticas, el inicio de la acción se produce transcurrida 1 hora de la administración y el efecto se mantiene durante horas.

Los antitusígenos son fármacos sintomáticos y sólo deben utilizarse mientras los síntomas persistan.

No es aconsejable administrar el medicamento más de 7 días.

Forma de administración

Vía oral

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jarabe:

Medir la cantidad de medicamento a administrar utilizando el vasito dosificador graduado con diferentes medidas, que se adjunta en el envase.

Una vez usado, lavar el vasito dosificador con agua.

El jarabe se administra directamente del frasco utilizando el tapón dosificador.

Gotas: Las gotas tienen que disolverse al menos en 120 ml (en medio vaso) de agua antes de la administración.

Para abrir el frasco es necesario apretar fuerte y girar la rosca en sentido contrario a las agujas del reloj.

No se deben administrar con comida

Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 4 días de tratamiento se debe interrumpir el mismo y evaluar la situación clínica del paciente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con la administración concomitante de fármacos sedantes, en particular en pacientes sensibles, podría producirse un aumento del efecto sedante.

Reacciones Adversas:

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

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ < $1/10$)	Raras ($\geq 1/10.000$ < $1/1000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Fatiga, astenia, torpeza, somnolencia, cefalea, vértigo			
Trastornos oculares					Alteraciones visuales
Trastornos cardiacos		Palpitaciones			Dolor precordial

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, pirosis, dispepsia, diarreas, vómitos y dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alergia cutánea		

Sobredosis

No se han observado efectos secundarios significativos después de administrar el fármaco a la dosis de 240 mg en administración única y a la dosis de 120 mg t.i.d. durante 8 días consecutivos.

No se conocen casos de sobredosificación con Levodropropizina. En caso de una sobredosis podría preverse taquicardia ligera y transitoria.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 16.1.0.0.N10.

3.1.13.2. ALCOHOL ETÍLICO AL 70%

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

Concentración:

Cada 100 ml de solución tópica contiene: alcohol etílico 96 °G.L. 72,90 ml.

Forma farmacéutica:

Solución tópica.

Indicaciones:

Acta No. 20 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

Antiséptico de uso externo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alcohol etílico o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Solo para uso externo.

Es una solución fácilmente inflamable. Se recomienda mantener el recipiente bien cerrado y protegido del calor y de fuentes de ignición.

No fumar durante su aplicación.

No poner en contacto con las mucosas, debido a que es muy irritante. El uso prolongado puede producir irritación y sequedad en la piel. Puede producir dermatitis de contacto.

En caso de ingestión, se debe buscar atención médica inmediata.

No se recomienda aplicar sobre heridas profundas y extensas. No aplicar sobre heridas, porque irrita el tejido dañado y puede formar un coágulo que protege a las bacterias resistentes.

Evitar el contacto con los ojos. Si accidentalmente se produce contacto con los ojos, lavar abundantemente con agua y consultar a un oftalmólogo si fuese necesario.

Fertilidad, embarazo y lactancia
No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No procede.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar directamente sobre el área. Dejar actuar dos minutos antes de cualquier procedimiento.

Población pediátrica
No existen datos disponibles.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma de administración

Uso cutáneo. Solo para uso externo. NO INGERIR.

Se recomienda lavar las manos después de cada aplicación.

Vía de Administración:

Tópica externa.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con alcohol étílico.

Reacciones adversas:

No se han descrito.

Condición de Venta:

Sin formula facultativa.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en Norma farmacológica 13.1.6.0.N10 al producto de la referencia.

3.1.13.3. LEVOMEPROMAZINA

CONCEPTO: La presente unificación relacionada con información de seguridad, aplica para todos los productos con el principio activo Levomepromazina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

25 mg / Ampolla (1 mL)

40 mg / mL (4%)

25 mg

100 mg

Forma farmacéutica:

Solución inyectable en ampolla (IM)

Solución oral

Tableta

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tableta 100 mg y Tableta 25 mg:

Neuroléptico

Estados psicóticos agudos.

Estados psicóticos crónicos (esquizofrenia, delirios crónicos no esquizofrénicos: delirios paranoides, psicosis alucinatorias crónicas).

En combinación con un antidepresivo en caso de depresión psicótica.

Esta combinación solo se puede realizar durante el período inicial del tratamiento, es decir, durante 4 a 6 semanas.

Solución Oral 40 mg / MI (4%):

En adultos

Estados psicóticos agudos.

Estados psicóticos crónicos (esquizofrenia, delirios crónicos no esquizofrénicos: delirios paranoides, psicosis alucinatorias crónicas).

En combinación con un antidepresivo, tratamiento a corto plazo de ciertas formas graves de episodio depresivo mayor. Esta combinación solo se puede realizar durante el período inicial del tratamiento, es decir, durante 4 a 6 semanas.

En niños mayores de 3 años:

Trastornos graves de la conducta del niño con agitación y agresión.

Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

El tratamiento a corto plazo de los estados de agitación y la agresividad en los estados psicóticos agudos y crónicos (esquizofrenia, delirios esquizofrénicos crónicos no: delirios paranoides, psicosis crónica alucinatorio).

Contraindicaciones:

- **Tableta 100 mg y Tableta 25 mg:**

Hipersensibilidad a la levomepromazina o a cualquiera de los demás componentes.

Riesgo de glaucoma de ángulo estrecho.

Riesgo de retención urinaria relacionado con trastornos uretroprostáticos.

Agranulocitosis antecedente.

En asociación con:

-Dopaminérgicos excluyendo el Parkinson (cabergolina, quinagolida),

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Citalopram, escitalopram,
- Hidroxicina
- Piperaquina
- Domperidona

-En pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca).

Depresión central o coma producidos por depresores del sistema nervioso central.

No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que produzcan leucopenia.

Este producto contiene lactosa. los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de LAPP (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Polonia), o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

- Solución Oral 40 mg / MI (4%) y Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

Hipersensibilidad a la levomepromazina o cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Riesgo de glaucoma al cerrar el ángulo.

Riesgo de retención urinaria relacionado con trastornos uretroprostáticos.

Agranulocitosis antecedente.

En asociación con:

- Dopaminérgicos excluyendo el Parkinson (cabergolina, quinagolida),
- Citalopram, escitalopram,
- Hidroxicina
- Piperaquina
- Domperidona

Depresión central o coma producidos por depresores del sistema nervioso central.

No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que produzcan leucopenia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tableta 100 mg, Tableta 25 mg, Solución Oral 40 mg / MI (4%) y Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

Advertencias especiales

Cualquier paciente debe ser informado de que la aparición de fiebre, angina u otra infección requiere una notificación inmediata al médico de cabecera y un control inmediato del hemograma. En el caso de una clara modificación de este último (leucocitosis, granulopenia), se interrumpirá la administración de este tratamiento.

El síndrome neuroléptico maligno: en caso de hipertermia inexplicable, es imperativo que parar el tratamiento debido a esta señal puede ser uno de los elementos de



síndrome maligno descritos con neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos autonómicos, alteración de la conciencia, rigidez muscular).

Los signos de disfunción vegetativa, como la sudoración y la inestabilidad arterial, pueden preceder al inicio de la hipertermia y, por lo tanto, pueden ser signos de apetito precoz. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, algunos factores de riesgo parecen predisponer, como la deshidratación o el daño al órgano cerebral.

Prolongación del intervalo QT: la levomepromazina prolonga el intervalo QT de una manera dependiente de la dosis. Este efecto, conocido por potenciar el riesgo de arritmias ventriculares graves, especialmente en las torsades de pointes, se ve incrementado por la existencia de bradicardia, hipopotasemia, QT largo adquirido o congénito (asociación Medicamento que aumenta el QT). Por lo tanto, es apropiado, cuando la situación clínica lo permita, asegurar, antes de cualquier administración, la ausencia de factores que puedan promover la aparición de este trastorno del ritmo:

- Bradicardia de menos de 55 latidos por minuto
 - Hipopotasemia,
 - Prolongación congénita del intervalo QT,
 - Tratamiento continuo con un fármaco que puede causar bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardíaca, prolongación del intervalo QT.
- Excepto en emergencias, se recomienda realizar un ECG en la evaluación inicial de pacientes a tratar con un neuroléptico.

Accidente cerebrovascular: en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en pacientes ancianos con demencia tratados con ciertos antipsicóticos atípicos, se observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con el placebo. El mecanismo de tal aumento del riesgo no se conoce. No se puede descartar un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Pacientes ancianos con demencia: el riesgo de muerte aumenta en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos.

Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración media de 10 semanas), realizados en pacientes que tomaban antipsicóticos predominantemente atípicos, revelaron un riesgo de mortalidad de 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes tratados con estos fármacos. medicamentos en comparación con el placebo.



Al final del tratamiento, con una duración promedio de 10 semanas, el riesgo de mortalidad fue del 4,5% en el grupo de pacientes tratados, en comparación con el 2,6% en el grupo de placebo.

A pesar de que se variaron las causas principales de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos, la mayor parte de las muertes parecieron ser de naturaleza (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) cardiovasculares o infecciosas (por ejemplo, neumonía).

Los estudios epidemiológicos sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

La participación respectiva de las características antipsicóticas y de los pacientes en el aumento de la mortalidad en los estudios epidemiológicos no está clara.

Tromboembolismo venoso: se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con antipsicóticos. Los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con medidas preventivas y levomepromazina deben ser implementadas.

Excepto en situaciones excepcionales, este medicamento no debe utilizarse en caso de enfermedad de Parkinson.

La aparición de un íleo paralítico que puede revelarse por distensión y dolor abdominal impone un tratamiento de emergencia.

Se han notificado casos muy raros de enterocolitis necrotizante potencialmente mortal. No se recomienda tomar este medicamento en combinación con alcohol, levodopa, antiparkinsoniano dopaminérgica, control de plagas puede dar torsades de pointes, metadona y otros fármacos neurolépticos puede dar torsades de pointes.

Precauciones de empleo

Se debe reforzar el monitoreo de la terapia con levomepromazina:

- En epilépticos debido a la posibilidad de bajar el umbral epileptogénico; la aparición de convulsiones requiere la interrupción del tratamiento;
- En el sujeto anciano con:
 - Mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, sedación y efectos extrapiramidales,
 - Estreñimiento crónico (riesgo de íleo paralítico),
 - Una posible hipertrofia prostática;
- En sujetos con ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidina, taquicárdicos e hipotensores de esta clase de productos.
- En caso de insuficiencia hepática y / o renal grave, por riesgo de acumulación.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de hiperglucemia o intolerancia a la glucosa y la aparición o exacerbación de la diabetes en pacientes tratados con fenotiazinas.

Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo levomepromazina, deben ser monitoreados clínica y biológicamente de acuerdo con las pautas actuales. Se recomienda que se preste especial atención a los pacientes con diabetes o factores de riesgo para la diabetes.

Información sobre excipientes:

- **Tableta 100 mg y Tableta 25 mg:**

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Este medicamento se puede administrar en caso de enfermedad celíaca. El almidón de trigo puede contener gluten, pero solo en cantidades mínimas, por lo que se considera seguro para los pacientes con enfermedad celíaca.

- **Solución Oral 40 mg / MI (4%):**

Debido a la presencia de sacarosa, este fármaco no se recomienda en pacientes con intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarosa-isomaltasa.

Este medicamento contiene un 16% de etanol (alcohol), es decir, hasta 130 mg de alcohol por dosis, lo que equivale a 3,2 ml de cerveza, 1,33 ml de vino por 40 mg de ingrediente activo. El uso de este medicamento es peligroso en sujetos alcohólicos y debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en niños y en grupos de alto riesgo, como insuficiencia hepática o epilépticos.

Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

Este medicamento contiene "sulfito" y puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Tableta 100 mg, Tableta 25 mg, Solución Oral 40 mg / MI (4%) y Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

Embarazo

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de la levomepromazina en la reproducción.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mantener un buen equilibrio psíquico materno es deseable durante el embarazo para evitar la descompensación. Si la medicación es necesaria para asegurar este equilibrio, debe instituirse o continuarse en una dosis efectiva durante todo el embarazo.

En humanos, el riesgo teratogénico de levomepromazina no ha sido evaluado. Varios estudios epidemiológicos prospectivos realizados con otras fenotiazinas han encontrado resultados contradictorios con respecto al riesgo teratogénico.

El uso de levomepromazina no se recomienda durante el embarazo a menos que la situación clínica del paciente lo justifique.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Nozinan) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas, incluyendo extrapiramidales y / o síntomas de abstinencia que pueden variar en función de la gravedad y la duración después del nacimiento. Se han reportado las siguientes reacciones: agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, trastornos de la alimentación.

Como resultado, los recién nacidos deben ser monitoreados de cerca.

Los neurolépticos inyectables utilizados en situaciones de emergencia pueden causar hipertensión materna.

Alimentación

Levomepromazina pasa a la leche materna humana. No se puede descartar un riesgo para el lactante amamantado.

La lactancia materna no se recomienda durante la duración del tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre fertilidad en animales.

La levomepromazina puede causar hiperprolactinemia y disfunción reproductiva que pueden afectar la fertilidad femenina y / o masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se dirige la atención, especialmente a los conductores de vehículos y usuarios de máquinas, al riesgo de somnolencia asociada con este medicamento, especialmente al inicio del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tableta 100 mg y Tableta 25 mg:

Dosificación

Reservado para adultos.

Vía oral.

Siempre se buscará la dosis mínima efectiva. El tratamiento se iniciará con una dosis baja y luego se aumentará gradualmente.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis es de 25 a 200 mg / día.

En casos excepcionales, la dosis puede aumentarse hasta 400 mg / d.

La dosis diaria se tomará por la noche a la hora de acostarse o se dividirá en 3 tomados a la hora de las comidas.

- Solución Oral 40 mg / MI (4%):

Reservado para adultos y niños mayores de 3 años.

Para información:

Frasco de 30 ml con un gotero: 1 gota contiene 1 mg de levomepromazina.

Frasco de 125 ml con jeringa dosificadora: 1 ml corresponde a 40 mg de levomepromazina.

Vía oral.

Siempre se buscará la dosis mínima efectiva. El tratamiento se iniciará con una dosis baja y luego se aumentará gradualmente.

La dosis diaria se tomará por la noche a la hora de acostarse, o se dividirá en 3 tomados al momento de las comidas.

En adultos

La dosis es de 25 a 200 mg / día.

En casos excepcionales, la dosis puede aumentarse hasta 400 mg / d.

En niños mayores de 3 años:

La dosis es de 0,5 a 2 mg / kg / día.

El uso en niños menores de 6 años está reservado para situaciones excepcionales en un entorno especializado.

- Solución Inyectable 25 mg / Ampolla (1 MI):

Dosificación

Reservado para adultos.

Inyección intramuscular.

Siempre se buscará la dosis mínima efectiva. El tratamiento se iniciará con una dosis baja y luego se aumentará gradualmente.

La dosis diaria es de 25 a 200 mg como máximo.

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción:

Fármacos que bajan el umbral epileptogénico.

El uso conjunto de fármacos proconvulsivos, o la reducción del umbral epileptogénico, se debe sopesar cuidadosamente, debido a la gravedad del riesgo involucrado. Estos fármacos están representados por la mayoría de los antidepresivos (imipraminas,

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas), mefloquina, cloroquina, bupropión, tramadol.

Drogas atropinas

Se debe tener en cuenta que las sustancias de atropina pueden agregar sus efectos adversos y resultar más fácilmente en retención urinaria, glaucoma agudo, estreñimiento, sequedad de la boca, etc.

La atropina diversos fármacos están representados por los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los antihistamínicos H1 atropina, anticolinérgicos antiparkinsonianos, antiespasmódicos atropina, disopiramida, neurolépticos de fenotiazina y clozapina.

Drogas sedantes

Se debe tener en cuenta que muchos medicamentos o sustancias pueden agregar sus efectos depresores del sistema nervioso central y contribuir a disminuir la vigilancia. Estos son derivados de la morfina (analgésicos, antitusivos y el tratamiento de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos distintos a las benzodiazepinas (por ejemplo, meprobamato), hipnóticos, sedantes antidepresivos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), sedantes antihistamínicos H1, antihipertensivos centrales, baclofeno, y la talidomida.

Medicamentos que pueden provocar torsades de pointes.

Este grave trastorno del ritmo cardíaco puede ser causado por varios medicamentos, antiarrítmicos o no. La hipopotasemia es un factor contribuyente, así como la bradicardia o la prolongación del intervalo QT preexistente, congénita o adquirida.

Los fármacos que causan este efecto adverso incluyen la clase antiarrítmica Ia y III, algunos neurolépticos.

Otras moléculas que no pertenecen a estas clases también están involucradas.

Para dolasetrón, eritromicina, espíramicina y vincamina, solo las formas intravenosas están involucradas en esta interacción.

El uso de un medicamento torcido con otro medicamento torcido está contraindicado como regla general.

Sin embargo, algunos de ellos, debido a su inevitabilidad, son una excepción a la regla, solo se desaniman con otros torcidos. Estos son metadona, hidroxiclороquina, antiparasitarios (cloroquina, halofantrina, lumefantrina, pentamidina) y neurolépticos.

Sin embargo, citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina y piperacina no siguen esta relajación y están contraindicados con todos los torsadógenos.

Fármacos que causan hipotensión ortostática.

Además de los antihipertensivos, muchos medicamentos pueden causar hipotensión ortostática. Este es el caso especialmente de los nitratos, los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, alfa-bloqueantes urológica a que se refiere, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas neurolépticos, agonistas dopaminérgicos y levodopa. Por lo tanto, su uso conjunto puede aumentar la frecuencia e intensidad de este efecto

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adverso. Consulte las interacciones específicas de la clase con los niveles de estrés correspondientes.

Combinaciones contraindicadas

-Dopaminérgicos fuera del Parkinson (cabergolina, quinagolida)

Antagonismo recíproco del agonista dopaminérgico y neurolépticos.

-Citalopram, escitalopram

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Hidroxizina

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Pipaquina

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Domperidona

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Asociaciones desaconsejadas:

-Otros neurolépticos capaces de administrar torsades de pointes (amisulprida, clorpromazina, ciamacazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, haloperidol, pimozida, pipotiazina, pipamperona, sulfpirida, sultoprida, tiaprida, zuclopentixol)

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Agentes antiparasitarios capaces de dar torsades de pointes (cloroquina, halofantrina, lumefantrina, pentamidina)

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Si es posible, suspenda uno de los dos tratamientos. Si no se puede evitar la asociación, control QT previo y monitoreo de ECG monitoreado.

-Medicamentos que pueden dar torsades de pointes (excepto antiparasitarios, neurolépticos y metadona, ver asociaciones desaconsejadas):

Agentes antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),

Antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol)

Otros fármacos, tales como arsénico, difemanilo, dolasetrón IV dronedarona eritromicina IV mequitazina, mizolastina, moxifloxacina, prucaloprida, espiamicina IV, toremifeno, vandetanib, vincamina IV.

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Alcohol (bebida o excipiente)

Aumento de alcohol del efecto sedante de estas sustancias.

El estado de alerta deteriorado puede hacer que la conducción sea peligrosa y el uso de maquinaria peligroso.

Evite tomar bebidas alcohólicas y drogas que contengan alcohol.

-Levodopa

Antagonismo recíproco de levodopa y neurolépticos.

En el paciente parkinsoniano, use las dosis mínimas efectivas de cada uno de los dos medicamentos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Antiparkinsonianos dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, rasagilina, ropinirol, rotigotina, selegilina, tolcapona)

Antagonismo recíproco de los dopaminérgicos y neurolépticos

El dopaminérgico puede causar o agravar trastornos psicóticos. Si se requiere tratamiento neuroléptico en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, este último debe reducirse progresivamente hasta la interrupción (su detención abrupta los pone en riesgo de "síndrome neuroléptico maligno").

-Metadona

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Hidroxicloroquina

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

-Sodio (oxibato)

Aumento de la depresión central. El estado de alerta alterado puede hacer conducir y usar máquinas.

Asociaciones sujetas a precauciones de uso:

-Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, especialmente ortostático (efecto aditivo)

Monitorización clínica y electrocardiográfica.

-Bradicardisantes (en particular, fármacos antiarrítmicos de clase Ia, bloqueadores beta, ciertos antiarrítmicos de clase III, ciertos antagonistas del calcio, digital, pilocarpina, inhibidores de la anticolinesterasa)

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica.

-Agentes hipocalémicos (diuréticos hipocalémicos, solos o en combinación, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B IV)

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Corrija cualquier hipopotasemia antes de administrar el producto y realice una monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

-Azitromicina, claritromicina, roxitromicina

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica durante la asociación.

-Ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes. Monitorización clínica y electrocardiográfica durante la asociación.

Acta No. 20 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Litio

Riesgo de signos neuropsíquicos sugestivos de síndrome neuroléptico maligno o intoxicación por litio.

Monitoreo clínico y biológico (litemia) regular, especialmente al inicio de la asociación.

-Tópicos gastrointestinales, antiácidos y adsorbentes.

Disminución de la absorción digestiva de fenotiazina neurolépticos.

Aleje los fármacos antiácidos y gastrointestinales tópicos de los neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, si es posible).

ondansetrón

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica durante la asociación.

-Anagrelide

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica durante la asociación.

Asociaciones a tener en cuenta.

-Otros fármacos que disminuyen el umbral epileptogénico.

Mayor riesgo de convulsiones.

-Otros medicamentos atropina

Adición de atropina efectos adversos como retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca ...

-Otras drogas sedantes

Aumento de la depresión central. El estado de alerta alterado puede hacer que la conducción sea peligrosa y el uso de maquinaria peligroso.

-Dapoxetine

Riesgo de agravación de los efectos adversos, especialmente para el tipo de vértigo o síncope.

-Medicamentos que bajan la presión arterial.

Riesgo de aumento de la hipotensión, especialmente ortostática.

-Orlistat

Riesgo de fracaso terapéutico en caso de tratamiento concomitante con orlistat.

Reacciones Adversas:

De bajas dosis:

Trastornos neuro-vegetativos:

-Hipotensión ortostática,

-Efectos anticolinérgicos como sequedad de la boca, estreñimiento o íleo paralítico, alteraciones de la acomodación, riesgo de retención urinaria.

Trastornos neuropsíquicos:

-Sedación o somnolencia, más marcada al inicio del tratamiento;

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Indiferencia, reacciones ansiosas, variación del estado de ánimo.

En dosis más altas:

Trastornos neuropsíquicos:

-Disquinesias tempranas (tortícolis espasmódica, crisis oculogíricas, trismo ...)

-Síndrome extrapiramidal:

Akinetic con o sin hipertonía, y ceder parcialmente a los agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos

Excitomotriz hyperkinético-hipertónica

-Akathisie.

-Discinesia tardía, especialmente durante curas prolongadas. Estas discinesias tardías a veces ocurren cuando el neuroléptico se detiene y desaparece cuando se reintroduce o cuando se aumenta la dosis.

Los fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos no tienen ninguna acción o pueden causar un agravamiento.

Trastornos neuro-vegetativos:

-Efectos anticolinérgicos: se han notificado casos muy raros de enterocolitis necrotizante potencialmente mortal.

Trastornos endocrinos y metabólicos:

-Hiperprolactinemia: amenorrea, galactorrea, ginecomastia, impotencia, frigidez.

-Desregulación térmica,

-Aumento de peso,

-Hiperglucemia, diabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa.

Raramente y dependiente de la dosis

Problemas del corazón

-Prolongación del intervalo QT.

-Se han reportado casos muy raros de torsades de pointes.

Más raramente, y no dependiente de la dosis:

Trastornos de la piel:

-Reacciones alérgicas de la piel,

-Fotosensibilización.

Trastornos hematológicos:

-Agranulocitosis excepcional: se recomiendan controles regulares de hemograma,

-Leucopenia.

Trastornos oftalmológicos:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Depósitos de color marrón en el segmento anterior del ojo debido a la acumulación del producto, generalmente sin impacto visual.

Trastornos hepatobiliares:

-Aumento de transaminasas, ictericia colestásica, colestásica, citolítica y hepatitis mixta.

Otros trastornos observados:

-Positividad de los anticuerpos antinucleares sin lupus eritematoso clínico.

-Síndrome neuroléptico maligno.

-Casos muy raros de priapismo.

Además, se han notificado casos aislados de muerte cardíaca súbita y muerte súbita inexplicable en pacientes tratados con neurolépticos antipsicóticos con estructura de fenotiazina, butirofenona o benzamida.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con antipsicóticos, frecuencia desconocida.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales: síndrome de abstinencia neonatal: no se conoce.

Trastornos del sistema nervioso: estados confusionales, convulsiones, frecuencia desconocida.

Metabolismo y trastornos de la nutrición: hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) - frecuencia indeterminada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación de fármacos es importante. Permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del fármaco.

Sobredosis:

Convulsiones, síndrome de Parkinson muy grave, coma.

Tratamiento sintomático, monitoreo cardíaco y respiratorio continuo (riesgo de prolongación del intervalo QT) que continuará hasta la recuperación del paciente.

Condición de venta: Con Fórmula Facultativa*

Adicionalmente, las concentraciones del principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.16.0.0.N10

***De acuerdo a la Resolución 001478 de 2006 la sustancia Levomepromazina (Metotrimeprazina) es clasificada como un medicamento sometido a fiscalización de**

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso humano, entendido como el preparado farmacéutico obtenido a partir de uno o más principios activos de control especial, catalogados como tal en las convenciones de estupefacentes (1961), precursores (1988) y psicotrópicos (1971), o por el Gobierno Nacional, con o sin sustancias auxiliares presentado bajo forma farmacéutica definida, que se utiliza para la prevención, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de las enfermedades de los seres vivos. Y le aplican todas las prohibiciones contempladas en la resolución mencionada

3.1.13.4. LABETALOL CLORHIDRATO

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

Concentración:

Cada ml de solución inyectable contiene: 5 mg de labetalol clorhidrato.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable.

Indicaciones:

Labetalol clorhidrato está indicado para controlar la presión arterial en hipertensión arterial severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al labetalol clorhidrato o a cualquiera de los excipientes.
- Bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo o tercer grado.
- Shock cardiogénico y otros estados asociados a hipotensión prolongada y severa.
- Síndrome del seno enfermo y otros estados asociados a bradicardia severa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no controlada.
- Enfermedad arterial periférica severa.
- Asma o historia de obstrucción de las vías respiratorias.
- Está contraindicado para controlar episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio, cuando existe vasoconstricción periférica que sugiere bajo gasto cardíaco.

Advertencias y Precauciones:

Se han descrito algunos casos raros de lesión hepatocelular grave en terapia con labetalol. La lesión hepática es, generalmente, reversible y ha sucedido tanto tras

Acta No. 20 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento a corto plazo como a largo plazo, pero la necrosis hepática y la muerte han sido reportadas. Se recomienda pruebas de laboratorio de función hepática e pacientes que toman labetalol. Deberán realizarse las pruebas analíticas adecuadas al primer signo o síntoma de disfunción hepática. Si hubiera evidencia analítica de disfunción hepática o si el paciente presentara signos o síntomas de disfunción hepática (por ejemplo, prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia o sensibilidad en el cuadrante superior derecho), deberá suspenderse y no reiniciarse la terapia con labetalol.

La insuficiencia cardíaca debe controlarse con digital y diuréticos antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de labetalol. Labetalol inyectable no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca resistente a la digitalización. La estimulación simpática es un componente vital que apoya la función circulatoria en la insuficiencia cardíaca congestiva. El bloqueo beta conlleva un riesgo potencial de deprimir aún más la contractilidad miocárdica y precipitar fallas más graves. Aunque los betabloqueadores deben evitarse en la insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta, si es necesario, el labetalol se puede usar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca que estén bien compensados. Se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que reciben labetalol. Labetalol no suprime la acción inotrópica de la digital sobre el músculo cardíaco.

En pacientes con insuficiencia cardíaca latente, la depresión continua del miocardio con agentes betabloqueadores durante un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardíaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca inminente, los pacientes deben estar completamente digitalizados y/o recibir un diurético, y la respuesta debe observarse de cerca. Si la insuficiencia cardíaca continúa a pesar de una adecuada digitalización y diuréticos, la terapia con labetalol inyectable debe retirarse (gradualmente, si es posible).

No se ha informado angina de pecho después de la interrupción del tratamiento con labetalol. Sin embargo, tras el cese abrupto del tratamiento con algunos agentes betabloqueadores en pacientes con enfermedad coronaria, se han notificado exacerbaciones de la angina de pecho y, en algunos casos, infarto de miocardio. Por lo tanto, se debe advertir a tales pacientes sobre los riesgos de la interrupción de la terapia sin la indicación médica. Incluso en ausencia de angina de pecho manifiesta, cuando se planea la interrupción de la inyección de labetalol, se debe observar cuidadosamente al paciente y se le debe recomendar que limite la actividad física. Si la angina empeora notablemente o se desarrolla una insuficiencia coronaria aguda, la administración de labetalol inyectable debe restablecerse con prontitud, al menos temporalmente, y deben tomarse otras medidas apropiadas para el tratamiento de la angina inestable.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cuidado si el labetalol se utiliza concomitantemente con agentes antiarrítmicos de Clase I o con antagonistas del calcio del tipo verapamilo y diltiazem.

Los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos, que estén tomando bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, pueden ser más sensibles al repetirse la exposición, bien accidental, de diagnóstico o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se usan para tratar las reacciones alérgicas.

Se advierte a los deportistas que estos medicamentos contienen un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

No es necesario suspender el tratamiento con labetalol inyectable antes de la anestesia, si bien los pacientes deben recibir atropina por vía intravenosa antes de la inducción. El labetalol puede potenciar los efectos hipotensores del halotano. Durante la anestesia, labetalol puede enmascarar las respuestas fisiológicas compensatorias de hemorragia brusca (taquicardia y vasoconstricción). Por tanto, debe prestarse una especial atención a la pérdida de sangre, debiendo mantenerse el volumen sanguíneo.

El bloqueo beta-adrenérgico puede prevenir la aparición de signos y síntomas premonitorios de la hipoglucemia aguda (por ejemplo, taquicardia). Esto es especialmente importante con los diabéticos lábiles. El betabloqueo también reduce la liberación de insulina en respuesta a la hiperglucemia; por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos antidiabéticos.

Es probable que ocurra hipotensión postural sintomática (incidencia, 58%) si los pacientes están inclinados o se les permite asumir la posición vertical dentro de las 3 horas de haber recibido labetalol inyectable. Por lo tanto, la capacidad del paciente para tolerar una posición vertical debe establecerse antes de permitir cualquier deambulación.

Se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores alfa-1 (el labetalol es un bloqueador alfa / beta). Esta variante del síndrome de pupila pequeña se caracteriza por la combinación de un iris flácido que ondea en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatoria, la miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con medicamentos midriáticos estándar y el posible prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. El oftalmólogo debe estar preparado para posibles modificaciones a la técnica quirúrgica, como la utilización de ganchos del iris, anillos dilatadores del iris o sustancias viscoelásticas. No parece haber un beneficio al interrumpir la terapia con bloqueadores alfa-1 antes de la cirugía de cataratas.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si bien el clorhidrato de labetalol ha demostrado ser eficaz para reducir la presión arterial y aliviar los síntomas en pacientes con feocromocitoma, se han informado respuestas hipertensivas paradójicas en unos pocos pacientes con este tumor. Se debe tener cuidado cuando se administre labetalol inyectable a pacientes con feocromocitoma conocido o sospechado.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque no se han demostrado efectos teratógenos en animales, labetalol sólo debe usarse en el primer trimestre del embarazo si el potencial beneficio supera al potencial riesgo.

Debe tenerse en cuenta que el labetalol cruza la barrera placentaria y puede bloquear los receptores alfa y beta-adrenérgicos del feto y del neonato. Muy raramente se han descrito alteraciones perinatales y neonatales (bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglucemia, hipotermia). A veces, estos síntomas se desarrollan un día o dos después del nacimiento. La respuesta a las medidas de sostén (por ejemplo, fluidos intravenosos y glucosa) es generalmente rápida, pero con pre-eclampsia grave, especialmente después del tratamiento prolongado por vía intravenosa con labetalol, la recuperación puede ser más lenta. Esto puede estar asociado con la disminución del metabolismo hepático en niños prematuros.

Se han descrito muertes intrauterinas y neonatales, si bien estuvieron implicados otros fármacos (por ejemplo, vasodilatadores, depresores del centro respiratorio) y los efectos de pre-eclampsia, retraso en el desarrollo intrauterino y parto prematuro. Esta experiencia clínica previene contra el uso indebidamente prolongado de altas dosis de labetalol y retraso en el alumbramiento, y contra la administración conjunta de hidralazina.

Lactancia

Labetalol se excreta en leche materna, aunque no se han descrito efectos adversos en niños lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios sobre el efecto de este medicamento en la capacidad para conducir. Al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, se puede producir mareos o fatiga.

Dosificación y Grupo Etario:

Labetalol inyectable está indicado para ser utilizado por vía intravenosa en pacientes hospitalizados. La dosis debe ser individualizada dependiendo de la severidad de la

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión y la respuesta del paciente. Los pacientes deben recibir el fármaco estando siempre en posición supina o lateral izquierda. Evitar levantar al paciente antes de que transcurran 3 horas ya que puede aparecer una hipotensión postural excesiva.

Adultos:

Inyección en bolo: Si es esencial reducir la presión sanguínea rápidamente, deberá administrarse una dosis de 50 mg mediante inyección intravenosa durante al menos un minuto y repetir, si fuera necesario, a intervalos de 5 minutos hasta que se produzca una respuesta satisfactoria. La dosis total no debe exceder de 300 mg. El efecto máximo sucede generalmente dentro de los 5 primeros minutos y dura unas 6 horas, aunque puede prolongarse hasta 18 horas.

Inmediatamente antes de cada inyección se debe medir la presión arterial diastólica en posición supina. No se requieren inyecciones adicionales si la presión arterial diastólica en posición supina:

- 1) es menor que 95 mmHg; o
- 2) ha disminuido más de 30 mmHg.

Si es superior a 95 mmHg, administre una segunda inyección al paciente y continúe con el monitoreo de presión arterial y dosis al paciente como se indica arriba.

Perfusión intravenosa: Debe emplearse una solución de 1 mg/ml. Diluir, por ejemplo, el contenido de dos ampollas (200 mg) en 160 ml con solución inyectable de cloruro sódico y glucosa o glucosa al 5%. La solución diluida debe administrarse a una velocidad de 2 ml / min para administrar 2 mg / min.

La velocidad de infusión de la solución diluida se puede ajustar de acuerdo con la respuesta de la presión arterial, según criterio médico. Para facilitar una velocidad de infusión deseada, la solución diluida se puede infundir utilizando un mecanismo de administración controlada, por ejemplo, un buretrol graduado o una bomba de infusión accionada mecánicamente.

La infusión debe continuarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria y luego debe interrumpirse y comenzar con el tratamiento con labetalol oral. La dosis intravenosa efectiva generalmente está en el rango de 50 a 200 mg. Puede requerirse una dosis total de hasta 300 mg en algunos pacientes.

1. Para reducir la presión arterial alta en el embarazo:

- Administrar 20 mg de labetalol inyectable durante 60 minutos.
- La dosis puede duplicarse cada 30 minutos hasta que la presión arterial se haya reducido o la dosis haya alcanzado los 160 mg por hora.
- Se puede usar una dosis más alta ocasionalmente si los beneficios potenciales sobre la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

2. Para reducir la presión arterial alta después de un infarto agudo de miocardio:

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



- **Administrar 15 mg de labetalol inyectable durante 60 minutos.**
 - **La dosis se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 120 mg por hora si es necesario.**
- 3. Para reducir la presión arterial alta por otras razones, como hipertensión severa:**
- **Administrar 2 mg / min de labetalol inyectable hasta que la presión arterial alcance 95 mmHg.**

Insuficiencia hepática:

Pueden requerir dosis más bajas ya que el metabolismo del fármaco puede disminuir en estos pacientes.

Población geriátrica:

Es probable que se requieran dosis menores de inyección de clorhidrato de labetalol en pacientes de edad avanzada debido a un aumento de la biodisponibilidad relativa. Se recomienda vigilancia estrecha y observación estricta de los efectos adversos durante y después de la administración de labetalol inyectable.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 18 años.

Vía de Administración:

Intravenosa.

Interacciones:

Se debe tener cuidado cuando labetalol inyectable se usa concomitantemente con agentes antiarrítmicos de Clase I o antagonistas de calcio de la clase de verapamilo, ya que estos medicamentos pueden potenciar las actividades depresoras cardíacas del labetalol inyectable.

Cuando se usa con diuréticos y / u otros agentes antihipertensivos, la dosis de labetalol inyectable debe ajustarse adecuadamente.

El labetalol inyectable y el halotano tienen efectos hipotensivos aditivos. Las dosis altas de halotano (3%) con labetalol inyectable predisponen al paciente a los efectos depresores miocárdicos del halotano y una reducción indeseable en el rendimiento del miocardio. El anestesiólogo debe ser informado cuando un paciente esté recibiendo labetalol inyectable.

El labetalol inyectable atenúa la taquicardia refleja producida por la nitroglicerina sin prevenir su efecto hipotensor. Cuando se usa labetalol inyectable con nitroglicerina en pacientes con angina de pecho, pueden producirse efectos antihipertensivos adicionales.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de fingolimod con betabloqueadores puede potenciar los efectos bradicárdicos y no se recomienda. Cuando dicha administración conjunta se considere necesaria, se recomienda un monitoreo apropiado al inicio del tratamiento, es decir, un monitoreo al menos durante la noche.

La presencia de metabolitos del labetalol en orina puede producir niveles elevados falsos en orina de catecolaminas, metanefrina, normetanefrina y ácido vanilmandélico (VMA) al ser determinados por métodos fluorimétricos o fotométricos. En pacientes controlados de los que se sospecha que presentan feocromocitoma y tratados con labetalol inyectable, deberá emplearse para la determinación de los niveles de catecolaminas, un método específico como cromatografía de líquidos de alta presión con fase de extracción sólida.

Reacciones adversas:

Labetalol inyectable suele ser bien tolerado. Puede producirse una hipotensión postural excesiva si se permite a los pacientes que adopten una posición vertical dentro de las tres horas de recibir labetalol inyectable.

La mayoría de los efectos secundarios son transitorios y ocurren durante las primeras semanas de tratamiento con labetalol. Incluyen:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Informes poco frecuentes de anticuerpos antinucleares positivos no asociados con la enfermedad, hiperpotasemia, en particular en pacientes que pueden tener una excreción renal deficiente de potasio, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos:

Estado de ánimo depresivo y letargo, alucinaciones, psicosis, confusión, trastornos del sueño, pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

Se ha informado dolor de cabeza, cansancio, mareos, temblor en el tratamiento de la hipertensión del embarazo.

Trastornos oculares:

Visión deteriorada, ojo seco.

Trastornos cardíacos:

Bradicardia, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipotensión postural.

Trastornos vasculares:

Edema del tobillo, aumento de una claudicación intermitente existente, hipotensión postural, extremidades frías o cianóticas, fenómeno de Raynaud, parestesia de las extremidades.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo (en pacientes con antecedentes de asma), congestión nasal, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática elevada, ictericia (tanto hepatocelular como colestásica), hepatitis y necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

La sudoración, sensación de hormigueo en el cuero cabelludo, generalmente transitoria, puede ocurrir en algunos pacientes al inicio del tratamiento, erupción liquenoide reversible, lupus eritematoso sistémico, exacerbación de la psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo:

Calambres, miopatía tóxica.

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria aguda, dificultad en la micción.

Sistema reproductivo y trastornos mamarios:

Insuficiencia eyaculatoria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Hipersensibilidad (erupción, prurito, angioedema y disnea), fiebre farmacológica, enmascaramiento de los síntomas de tirotoxicosis o hipoglucemia, alopecia reversible.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.5. NORFLOXACINA

CONCEPTO: La presente unificación relacionada con información de seguridad aplica para todos los productos con el principio activo Norfloxacin en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

200 mg

400 mg

Forma farmacéutica:

Cápsula

Tableta

Indicaciones:

Alternativa en el tratamiento de infecciones gastrointestinales y del tracto genitourinario producidas por gérmenes sensibles a la norfloxacin.

-Cistitis aguda no complicada en mujeres menores de 65 años.

-Otras infecciones del tracto urinario bajo, incluso en localizaciones prostáticas, causadas por gérmenes definidos como sensibles a la norfloxacin.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Pielonefritis única aguda causada por organismos definidos como sensibles a la norfloxacin.

-Uretritis gonocócica masculina reciente y aguda sin signos de propagación.

-Infección cervical gonocócica femenina sin complicaciones con signos clínicos de difusión pélvica.

Durante el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, se ha descrito la aparición de mutantes resistentes y puede justificar la combinación de otro antibiótico. Se debe considerar el monitoreo microbiológico de tal resistencia, especialmente en caso de sospecha de falla.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de antibacterianos.

Contraindicaciones:

-Hipersensibilidad a la norfloxacin o un producto de la familia de las quinolonas, o a cualquiera de los excipientes.

-Historia de tendinopatía con fluoroquinolona.

-En niños hasta el final del período de crecimiento, debido a la toxicidad de las articulaciones en niños y adolescentes: artropatías, que pueden ser graves, que afectan de manera electiva las grandes articulaciones lo cual se ha observado con algunas fluoroquinolonas.

-Lactancia materna.

-Lactancia

-Niños menores de 12

-Adminístrese con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

-Trastornos renales y hepáticos.

-Evítese su administración en pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación.

-No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio.

-Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo

-Embarazo

Reacciones de hipersensibilidad

La norfloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente fatales (reacciones anafilácticas), ocasionalmente después de la dosis inicial.

Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento inmediatamente si experimentan reacciones de hipersensibilidad y póngase en contacto con su médico o un médico de urgencias, que iniciará medidas de emergencia adecuadas.

Tendinitis y/o ruptura del tendón.

La norfloxacin no debe usarse en pacientes con lesiones presentes o pasadas, inflamación o ruptura del tendón de Aquiles.

La tendinitis y/o ruptura del tendón (particularmente el tendón de Aquiles) pueden ocurrir con antibióticos del grupo de las quinolonas.

Se han observado tales reacciones, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides.

Dolor o signos de inflamación en el tendón de Aquiles, el tratamiento con norfloxacin debe ser discontinuado inmediatamente y el paciente será tratado.

Uso en pacientes con epilepsia y otros trastornos del SNC.

La norfloxacin solo debe utilizarse si existe una necesidad clínica abrumadora en los pacientes con epilepsia conocida o trastornos que disminuyen el umbral de convulsiones.

Las convulsiones han sido reportadas en casos raros en pacientes que reciben norfloxacin.

La norfloxacin puede llevar a exacerbación y agravación de los síntomas en pacientes con sospecha de trastornos psiquiátricos, alucinaciones y / o confusión.

En caso de convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con norfloxacin.

Neuropatía periférica

Casos raros de polineuropatía axonal sensorial o sensoriomotora que afectan a pequeños y/o a axones grandes que resultan en parestesias, hipoestesias, disestesias

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y debilidad se informaron en pacientes que recibieron quinolonas, incluida la norfloxacin.

Se debe suspender la administración de norfloxacin si el paciente experimenta síntomas de neuropatía, incluyendo dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y / o debilidad, o se encuentra que tiene déficits en el tacto, la temperatura, el sentido de la posición, la sensación vibratoria y/o fuerza motora para prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Trastornos cardiacos

Se debe tener precaución al usar fluoroquinolonas, incluida la norfloxacin, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como para:

- Síndrome QT largo congénito
- El uso concomitante de medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes ancianos y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el segmento QT.

Por lo tanto, se debe tener precaución al usar fluoroquinolonas, incluyendo Norfloxacin, en estas poblaciones.

Uso en pacientes con miastenia gravis.

La norfloxacin puede exacerbar los síntomas de la miastenia gravis que pueden resultar en una potencial debilidad de los músculos respiratorios. Tener en cuenta cualquier signo de dificultad respiratoria.

Uso en insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal grave, la relación riesgo / beneficio del uso de norfloxacin debe sopesarse cuidadosamente para el individuo. La concentración de norfloxacin puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, debido a que la norfloxacin se excreta predominantemente a través de los riñones.

Cristaluria

En caso de tratamiento prolongado, debe vigilarse la aparición de cristaluria.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si bien no se espera que la cristaluria ocurra en condiciones normales con una dosis de 400 mg dos veces al día, como medida de precaución, la dosis diaria recomendada no debe superar la dosis descrita y debe garantizarse la ingesta de líquidos suficientes para evitar la deshidratación.

Fotosensibilidad

Se han observado reacciones de fotosensibilidad en pacientes que están expuestos a exceso de luz solar mientras se encuentran en tratamiento con norfloxacin. Debe evitarse el exceso de luz solar y la exposición a cámaras de bronceo durante el tratamiento con norfloxacin. La terapia debe ser descontinuada si se produce fotosensibilidad.

Deficiencia de G6PD- (Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa)

En pacientes con deficiencia de G6PD latente o real (Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa) son posibles las reacciones hemolíticas.

Colitis pseudomembranosa

La aparición de diarrea severa y persistente durante o después del tratamiento puede ser una evidencia de colitis pseudomembranosa muy raramente observada. En tales casos la terapia debe interrumpirse inmediatamente y se debe administrar una terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina, 4 x 250 mg vía oral. Los medicamentos que inhiben la peristalsis están contraindicadas.

Hepatitis colestásica

La hepatitis colestática se presenta comúnmente con norfloxacin. Se debe aconsejar que interrumpa el tratamiento y que se ponga en contacto con su médico si los signos y síntomas son: anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal.

Trastornos de la visión

Si la visión se ve afectada o se experimenta algún efecto en los ojos, se debe consultar con un oftalmólogo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Es mejor, como precaución, no utilizar norfloxacin durante el embarazo.

Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico, los datos clínicos todavía son insuficientes.

Se ha informado daño articular en niños tratados con quinolonas, pero hasta la fecha no se han reportado casos de artropatía secundaria a *exposición en el útero*.

Alimentación

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La administración de este fármaco contraindica la lactancia materna, debido al paso de fluoroquinolonas en la leche materna y al riesgo articular.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de evidencias sobre reacciones adversas en la capacidad de conducción o utilización de maquinaria. Sin embargo, en raras ocasiones se han observado efectos adversos, tales como cefalea y mareos, que desaconsejan la conducción de vehículos o maquinaria hasta que cesen los efectos del fármaco.

Dosificación y Grupo Etario

Posología

En el tratamiento de infecciones urinarias, la dosis usual para un adulto es de 400 mg dos veces por día, de forma continuada durante 7 a 10 días, aunque la sintomatología haya desaparecido antes.

En mujeres con cistitis aguda no complicada, se ha demostrado efectividad con un régimen terapéutico de 3 días de duración.

La dosis debe ser administrada tan pronto como sea posible una vez desarrollada la infección.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto se reducirá la dosis a un comprimido diario para mantener niveles sanguíneos equivalentes a la dosis recomendada con función renal normal. Si la insuficiencia renal es muy avanzada se valorará caso por caso la conveniencia del tratamiento.

Forma de administración

Norfloxacinó debe pasarse entero con un poco de agua en ayunas o durante las comidas.

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción:

Asociaciones sujetas a precauciones de uso

-Sales de hierro (oral)

Disminución de la absorción digestiva de norfloxacinó.

-Tópico gastrointestinal: sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, aluminio, calcio.

Disminución de la absorción digestiva de norfloxacinó.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Sales de zinc (orales, descritas para cantidades de sales de zinc > 30 mg / día)
Disminución de la absorción digestiva de norfloxacin.

-Didanosina (DDI)

Disminución de la absorción digestiva de norfloxacin debido al aumento del pH gástrico (presencia de un antiácido en la tableta o polvo DDI).

-Teofilina (base y sales) y aminofilina.

Aumento de la teofilinemia con riesgo de sobredosis con teofilina (disminución del metabolismo de la teofilina).

Vigilancia clínica y posiblemente teofilinemia.

-Anticoagulantes orales

Aumento del efecto del anticoagulante oral y del riesgo hemorrágico.

Control más frecuente del INR. Posible adaptación de la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con norfloxacin y después de la interrupción.

-Sucralfato

Disminución de la absorción digestiva de norfloxacin.

Asociaciones a tener en cuenta

-Cafeína

Aumento de los niveles de cafeína en el cuerpo (disminución del metabolismo hepático de la cafeína).

Problemas particulares del desequilibrio del INR

Se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes que reciben antibióticos. El marcado contexto infeccioso o inflamatorio, la edad y el estado general del paciente aparecen como factores de riesgo. En estas circunstancias, parece difícil distinguir entre la patología infecciosa y su tratamiento en la aparición del desequilibrio del INR. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más complicadas, incluidas las fluoroquinolonas, los macrólidos, las ciclinas, el cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

Reacciones Adversas:

Trastornos digestivos:

Quemaduras retroesternales, dolor abdominal y calambres, náuseas, diarrea, anorexia, colitis pseudomembranosa, pancreatitis (poco frecuente).

Manifestaciones cutáneas:

Erupción cutánea, prurito, fotosensibilización, púrpura vascular, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, excepcionalmente el síndrome de Lyell.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos:

Dolor muscular y / o articular Tendinitis rara que afecta, entre otras cosas, al tendón de Aquiles, que puede ocurrir desde las primeras 48 horas de tratamiento y convertirse en bilateral; ruptura excepcional del tendón, elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK).

Trastornos neurológicos:

Convulsiones, dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño, tinnitus, epiphora, parestesia, temblor, mioclonos, polineuropatía, empeoramiento de la miastenia gravis.

Trastornos psíquicos:

Reacciones psicóticas que incluyen alucinaciones, trastornos del estado de ánimo (depresión, euforia), síndromes confusionales, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad.

Manifestaciones de hipersensibilidad:

Urticaria, disnea, excepcionalmente angioedema y shock anafiláctico;

Riesgo de reacciones alérgicas, debido a la presencia de S amarillo anaranjado (E110).

Trastornos cardiovasculares:

Muy rara vez la prolongación del intervalo QT.

Manifestaciones hematológicas:

Anemia hemolítica, especialmente en pacientes con glucosa-6-fosfodehidrogenasa alterada, trombocitopenia, raramente leucopenia, neutropenia, eosinofilia.

Trastornos renales:

Raramente elevaciones de urea en sangre y creatinina plasmática, excepcionalmente nefropatía, incluidas nefropatías intersticiales y glomerulares (con síndrome nefrótico).

Trastornos hepáticos:

Elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, hepatitis con posible ictericia.

Manifestaciones genitourinarias:

Candidiasis vaginal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

El informe de los efectos secundarios sospechosos después de la aprobación del medicamento es importante. Permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del fármaco. Los profesionales de la salud declaran cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de Farmacovigilancia.

Sobredosis:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe experiencia clínica con sobredosis y, por lo tanto, se desconocen los signos, síntomas y tratamiento.

En caso de sobredosis aguda, debe vaciarse el estómago induciendo el vómito o por lavado gástrico y observar cuidadosamente al paciente, así como emplear medidas terapéuticas sintomáticas y de sostén. Debe mantenerse una hidratación adecuada. La ingestión de dosis altas de norfloxacin puede producir cristaluria.

Adicionalmente, las concentraciones del principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidos en Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10

3.1.13.6. AZTREONAM

Radicado : 20181239075

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

Concentración:
1 Gramo

Forma farmacéutica:
Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: En el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles:

- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior.
- Bacteriemia / Septicemia.
- Infecciones del hueso y articulaciones.
- Infecciones de piel y estructuras de la piel.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones ginecológicas.
- Gonorrea.
- Meningitis
- Como terapia adjunta a la cirugía en el manejo de infecciones causadas por organismos susceptibles

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al aztreonam o cualquier otro componente en la formulación.

Advertencias y Precauciones:

Reacciones alérgicas:

Los antibióticos, al igual que otros medicamentos, deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas con compuestos relacionados estructuralmente. Cuando se produce una reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento con aztreonam e instaurarse una terapia adecuada. Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Riesgo de encefalopatía:

Los betalactámicos están en riesgo de encefalopatía (convulsiones, confusión, trastornos de la conciencia, epilepsia o movimientos anormales) y, particularmente, en caso de sobredosis o insuficiencia renal.

Insuficiencia renal o hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, se recomienda un control adecuado durante el tratamiento.

Trastornos hematológicos y cutáneos graves:

Se han notificado anomalías graves en los análisis de sangre (incluida la pancitopenia) y anomalías cutáneas graves (incluida la necrólisis epidérmica tóxica) con aztreonam. En caso de cambios graves en el hemograma o trastornos de la piel, se recomienda suspender el aztreonam.

Convulsiones:

En raras ocasiones se han notificado convulsiones con betalactámicos, incluido el aztreonam.

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se ha informado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con casi todos los antibacterianos, incluido el aztreonam, y puede ir desde una forma leve de diarrea hasta una colitis mortal. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que desarrollen diarrea después de la terapia con antibióticos. Es necesaria una revisión detallada de la historia médica porque una CDAD puede ocurrir hasta dos meses posteriores de la administración del agente antibacteriano. Si se sospecha o confirma una CDAD, es posible que deba suspenderse el tratamiento con antibióticos en curso que no esté dirigido a C. difficile. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tiempo de protrombina prolongado / aumento de la actividad de los anticoagulantes orales:

La prolongación del tiempo de protrombina rara vez se ha informado en pacientes tratados con aztreonam. Además, se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes que recibieron antibióticos, incluidos los antibióticos betalactámicos. La gravedad del contexto infeccioso, la edad y el estado general del paciente aparecen como factores de riesgo. Se debe utilizar un control adecuado cuando se coadministre este medicamento con anticoagulantes orales. Es posible que la dosis de anticoagulantes orales deba ajustarse para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Administración concomitante con aminoglucósidos:

Si se administra un aminoglucósido concomitantemente con aztreonam, especialmente cuando se usan dosis altas o durante un tratamiento prolongado, se debe vigilar la función renal debido a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad de familia de los aminoglucósidos.

Proliferación de microorganismos no susceptibles:

La administración de antibióticos puede promover la proliferación de microorganismos no susceptibles, incluidos los organismos gram + y los hongos. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Precauciones:

Se debe tener especial precaución en pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos (penicilinas-cefalosporinas). El uso de aztreonam debe ser extremadamente conservador.

Insuficiencia Renal

Dado que el aztreonam se elimina principalmente por el riñón, la dosis se ajustará al grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

La experiencia de usar aztreonam es limitada. En este tipo de pacientes, se recomienda un monitoreo clínico adecuado. Aztreonam no contiene sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de aztreonam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto adverso en la reproducción. Sin embargo, debido al paso de la placenta y al pasaje al torrente sanguíneo fetal, como medida de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución, es preferible evitar el uso de Aztreonam durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer justifique el tratamiento.

Lactancia

Después de una administración única en una pequeña paciente, se encontró una baja concentración de aztreonam en la leche materna (menos del 1% de las concentraciones séricas maternas). Como resultado, la lactancia materna es posible.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del aztreonam en la fertilidad humana. En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad durante el tratamiento con aztreonam.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Este medicamento puede tener una influencia significativa en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, particularmente debido a la posible aparición de encefalopatía (por ejemplo, convulsiones, confusión, trastornos de la conciencia, epilepsia o movimientos anormales).

Uso en ancianos

No hay datos disponibles

Uso pediátrico

Los datos sobre seguridad y efectividad en neonatos menores de una semana son limitados; el uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente. El Aztreonam contiene arginina. Los estudios en lactantes de bajo peso al nacer han demostrado que la arginina administrada en la formulación de Aztreonam puede producir aumentos en la arginina sérica, la insulina y la bilirrubina indirecta. Las consecuencias de la exposición a este aminoácido durante el tratamiento de los neonatos no se han determinado completamente. Durante el tratamiento con Aztreonam puede desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología:

El aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa. La elección de la dosis y la vía de administración depende de la susceptibilidad de los organismos causantes, la ubicación y la gravedad de la infección.

La dosis máxima recomendada es de 8 g por día.

En el ambulatorio, la vía intramuscular está particularmente indicada:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En cistitis aguda o infecciones gonocócicas no complicadas en una dosis única de 1 gramo.
- En infecciones urinarias altas y / o complicadas, en una dosis de 1 gramo dos veces al día.
- Para infecciones graves, el aztreonam se usará con mayor frecuencia directamente o por vía intravenosa. En infecciones de gravedad limitada, el aztreonam se utilizará en una dosis de 2 a 3 g por día (1 gramo cada 12 a 8 horas).
- En infecciones severas, infecciones por *Pseudomonas* o gérmenes de sensibilidad intermedia, esta dosis puede aumentarse a 6 u 8 gramos como máximo por 24 horas en 3 o 4 inyecciones.
- En caso de infecciones por gérmenes múltiples, la combinación con un antibiótico activo sobre gérmenes grampositivos y / o anaeróbicos es posible y deseable.

Pacientes Ancianos:

Los pacientes mayores normalmente tienen un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml / min y, por lo tanto, recibirán la dosis normalmente recomendada. Si el aclaramiento de creatinina está por debajo de este valor, se ajustará el régimen de dosificación. Dado que el aztreonam se elimina principalmente por el riñón, se recomienda administrar una dosis inicial normal y las siguientes dosis con referencia a la tabla a continuación.

Ajuste de dosis recomendado:

Depuracion de Creatinina (ml/min)	Dosis (mg)
30 y mas	Dosis normales
10 a 30	1/2 dosis
Menos de 10	1/4 dosis
Paciente en Hemodialisis	1/8 dosis después de la hemodiálisis

En pacientes que, como la hemodiálisis, tienen una depuracion de creatinina correspondiente a insuficiencia renal grave (<10 ml / min), se administrará inicialmente una dosis de carga de 1 o 2 g, las dosis de mantenimiento serán la cuarta parte de la dosis inicial, administrada a intervalos fijos de 6, 8 o 12 horas. Para infecciones graves, se agregará un octavo de la dosis inicial después de cada hemodiálisis.

Insuficiencia Hepatica:

Se recomienda reducir la dosis en un 20 a 25% en caso de tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente en casos de cirrosis alcohólica asociada con insuficiencia renal.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Pediátricos:

La dosis habitual para pacientes mayores de una semana es de 30 mg / kg / dosis cada 8 horas. Para infecciones graves en pacientes de 2 años de edad o más, se recomiendan 50 mg / kg / dosis cada 6 u 8 horas. La dosis máxima diaria total no debe exceder la dosis recomendada para adultos. La información de dosis aún no está disponible para recién nacidos de menos de una semana de edad

Forma de administración:

El aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa.

Vía Intramuscular

El aztreonam se disolverá en agua para inyección, no se necesita anestesia local, 3 ml por 1 g. Para una buena reconstitución, la solución debe agitarse vigorosamente.

Vía Intravenosa

Inyección intravenosa directa o Aztreonam 1 g, se disolverá en 10 ml de agua para inyección. La solución se inyectará lentamente en 3 a 5 minutos.

Infusión de 20 a 60 minutos

Después de la disolución en 3 ml de agua para inyección, la solución se diluirá en la solución para perfusión elegida para obtener una dilución de 50 ml a 100 ml por gramo de aztreonam o la inyección se puede administrar en la línea de infusión siempre que se suspenda la administración de cualquier otro medicamento.

Compatibilidad

El aztreonam se puede diluir en la mayoría de los fluidos de perfusión y en particular (Inyección de cloruro de sodio, inyección de glucosa al 5 y al 10%, manitol al 5 y 10 por ciento, Glucosa (5%) con cloruro de sodio (0.9%), Inyección Glucosa (5%) con cloruro de sodio 0,45%). El Aztreonam no debe mezclarse con otros medicamentos o antibióticos. En casos de infusión simultánea de dos soluciones con tubo en Y, suspenda temporalmente la administración del otro soluto durante la infusión de aztreonam.

Vía de Administración:

Intramuscular. Intravenosa

Interacciones:

La administración concomitante de probenecid o furosemida con aztreonam produce pequeños aumentos en los niveles séricos de aztreonam. Los estudios farmacocinéticos de dosis única no indicaron interacciones cinéticas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativas entre aztreonam y gentamicina, nafcilina sódica, cefradina, clindamicina o metronidazol. No se observaron efectos antabus al beber alcohol. Sin embargo, debe evitarse tomar bebidas alcohólicas.

Asociaciones que requieren precauciones de uso
Ácido valproico: riesgo de convulsiones, disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico o valpromuro. Debe realizarse monitorización clínica, control de los niveles de dosis plasmáticas y posible ajuste de la dosis de ácido valproico o valpromuro.

Reacciones adversas:

El Aztreonam es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, los efectos adversos fueron poco frecuentes, menos del 2% de los pacientes abandonaron la terapia. Los efectos considerados relacionados o de relación incierta con la terapia con Aztreonam son:

Hipersensibilidad: Anafilaxia, angioedema, broncoespasmo.

Dermatológico: exantema, prurito, petequias, púrpura, diaforesis, enrojecimiento, urticaria, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa.

Hematológicos: La eosinofilia, el aumento de la protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, la trombocitosis, la trombocitopenia, la leucocitosis, la neutropenia, la anemia, la pancitopenia, el sangrado y la prueba de Coombs positiva han ocurrido raramente.

Hepatobiliar: elevaciones de las transaminasas hepáticas y de los niveles de fosfatasa alcalina que generalmente se revierten durante el tratamiento y, por lo general, sin signos o síntomas manifiestos de disfunción hepatobiliar. El diagnóstico clínico de ictericia y hepatitis se informó raramente.

Gastrointestinal: diarrea, náuseas y / o vómitos, calambres abdominales, úlcera en la boca y sabor alterado. Se ha observado distensión abdominal en niños. Se han presentado casos raros de diarrea asociada a *C. difficile*, incluida colitis pseudomembranosa o hemorragia gastrointestinal.

Renal: El aztreonam no se asoció con cambios en la función renal en sujetos sanos. La función renal se controló mediante pruebas estándar (creatinina sérica, depuración de creatinina, BUN, análisis de orina y excreción total de proteínas en la orina), así como pruebas especiales (excreción de N-acetil-B- acetil-B-glucosaminidasa, alanina aminopeptidasa y B2-microglobulina).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones locales: molestias en el lugar de la inyección IV y flebitis / tromboflebitis; Se notaron molestias leves en el sitio de inyección IM. **Trastornos del sistema nervioso:** encefalopatía (por ejemplo, confusión, alteración de la conciencia, epilepsia, trastornos del movimiento).

Varios: Se han notificado casos raros de las siguientes reacciones: Vaginitis, candidiasis vaginal, hipotensión, convulsiones, diplopía, debilidad, parestesia, confusión, mareos, vértigo, insomnio, cambios en el Electrocardiograma (ECG), tinnitus, dolor de cabeza, sensibilidad en los senos, halitosis, alteración del gusto, dolores musculares, fiebre, malestar general, estornudos y congestión nasal, Sibilancias, disnea y dolor torácico.

Sobredosis:

Si se conoce una sobredosis y es necesario, el aztreonam puede eliminarse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. El aztreonam se puede eliminar mediante hemofiltración arteriovenosa continua

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10.

3.1.13.7. CARBAMAZEPINA

CONCEPTO: La presente unificación relacionada con información de seguridad aplica para todos los productos con el principio activo Carbamazepina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición:

Suspensión oral: Carbamazepina 100 mg / 5 mL (2 %)

Tableta: Carbamazepina 200 mg - 400 mg

Grageas de liberación prolongada: Carbamazepina 200 mg - 400 mg

Tableta con cubierta entérica: Carbamazepina 200 – 400 mg

Forma farmacéutica:

Cápsula con gránulos de liberación prolongada, suspensión oral, tableta, tableta con cubierta entérica, tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Tratamiento antiepiléptico:

- En crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
- Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas.
- Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.
- No es efectivo en las crisis de ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas.

2. Tratamiento del dolor asociado a la neuralgia del trigémino.

3. Enfermedad maniaco – Depresiva.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (p.ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular,
- Antecedentes de depresión de la médula ósea,
- Antecedentes de porfirias hepáticas (p.ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía)
- No se recomienda administrar Carbamazepina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Precauciones y advertencias:

Carbamazepina solo debe ser prescrita bajo supervisión médica.

En pacientes con antecedentes de problemas cardíacos, hepáticos o renales, reacciones adversas hematológicas a otros fármacos, o periodos interrumpidos de tratamientos con Carbamazepina, éste sólo deberá prescribirse después de una valoración del riesgo-beneficio y bajo estricto control.

Efectos hematológicos

Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Sin embargo, dada la baja incidencia de estos trastornos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón y por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón y por año para la anemia aplásica.

Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucocitos asociada al tratamiento con Carbamazepina cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la disminución del recuento de plaquetas o leucocitos es transitoria, y es poco probable que indiquen las fases iniciales de un cuadro de anemia aplásica o agranulocitosis. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico. Si durante el tratamiento, los recuentos de leucocitos o plaquetas se mantienen de forma permanente por debajo de los niveles normales o descienden se realizará un control estricto del hemograma del paciente.

Si existe evidencia de depresión significativa de la médula ósea se suspenderá la medicación.

Los pacientes deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas de un potencial problema hematológico, así como de síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, aparición de magulladuras de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1-6 de cada 10000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.

Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA de los pacientes en la predisposición inmunológica para estas reacciones adversas.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante los primeros meses de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con carbamazepina debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Tegretol, Tegretol no debe ser utilizado de nuevo por el paciente.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alelo HLA-B*1502 en población china Han, tailandesa y otras poblaciones asiáticas

El alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Han chino y tailandés se ha asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) cuando fueron tratados con carbamazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 es de un 10% en poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Si estos pacientes dan positivo, la carbamazepina no debe ser utilizada a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que dieron negativo para el alelo HLA-B*1502 presentan riesgo bajo de desarrollar el Síndrome de Stevens Johnson, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.

Hay algunos datos que indican un aumento del riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ y NET, asociadas al tratamiento con carbamazepina en otras poblaciones de Asia. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas de genética en poblaciones de riesgo para la presencia del alelo HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo en descendientes de europeos, africanos, en poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

Alelo HLA-A*3101 en descendientes europeos y en poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el alelo HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5,0% en la población general hasta un 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5,0% a 3,8%.

No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés se sabe que son positivos para el alelo HLA-A*3101, el uso de la carbamazepina puede considerarse si se estima que los beneficios superan a los riesgos.

Limitaciones del estudio genético

Los resultados del estudio genético no sustituyen al control clínico ni al manejo del paciente. Muchos pacientes asiáticos, positivos al HLA-B*1502 y tratados con Tegretol no desarrollan SJS y pacientes negativos a HLA-B*1502 de cualquier raza pueden desarrollar SJS. Lo mismo para los pacientes HLA-A*3101 positivos tratados con Tegretol que no desarrollen SJS, TEN, DRESS, AGEP y exantema maculopapular y HLA-A*3101 negativos de cualquier raza que pueden desarrollar estas reacciones adversas dermatológicas graves. No se ha estudiado el papel de otros posibles factores para desarrollar y enfermar de estas reacciones adversas dermatológicas graves como la dosis AED, el cumplimiento, las medicaciones y enfermedades concomitantes y el nivel de control dermatológico.

Otras reacciones dermatológicas

También pueden aparecer reacciones cutáneas leves, p.ej., exantema aislado macular o maculopapular, y suelen ser pasajeras y no peligrosas, desapareciendo normalmente a los pocos días o semanas de tratamiento o después de haber reducido la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de una reacción dermatológica grave de las reacciones leves pasajeras, el paciente debe mantenerse bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.

El alelo HLA-B*1502 no ha resultado ser un factor de riesgo para experimentar reacciones dermatológicas menos graves debidos a la carbamazepina, tales como síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o rash leve (erupción maculopapular).

Hipersensibilidad

Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, al hígado (incluidos los conductos biliares intrahepáticos), órganos hematopoyéticos y sistema linfático u otros órganos, de forma individual o conjunta en el contexto de una reacción sistémica.

Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a carbamazepina deberán ser informados de que aproximadamente el 25-30% de estos pacientes pueden

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y fenitoína.

En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina inmediatamente.

Crisis epilépticas

Carbamazepina debe ser utilizado con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, Carbamazepina puede exacerbar crisis epilépticas. En el caso de que aparezcan crisis epilépticas deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina.

Función hepática

Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Carbamazepina se efectuarán controles de la función hepática especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.

Hiponatremia

Se sabe que la carbamazepina provoca hiponatremia. En pacientes con enfermedades renales asociadas a un bajo contenido en sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que disminuyen los niveles de sodio (p. ej. diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de hormona antidiurética) se les debe controlar los niveles de sodio sérico antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Después, deben determinarse los niveles séricos de sodio a las dos semanas y luego, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento o en función de las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo pueden aparecer, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una buena contramedida, si está clínicamente indicado.

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de la inducción de enzimas requiriendo un aumento de la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se recomienda controlar la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función renal

Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de BUN al inicio del tratamiento y periódicamente después.

Efectos anticolinérgicos

Carbamazepina ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada deberán ser estrechamente controlados durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá tenerse en cuenta la activación de una psicosis latente y en pacientes de edad avanzada, de los estados de confusión o agitación.

Idea y comportamiento suicida

En pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se ha constatado ideas y comportamientos suicida. Un metanálisis de un ensayo clínico controlado randomizado con placebo ha mostrado un ligero aumento de riesgo de idea y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, por lo que han de controlarse los signos de ideas y comportamientos suicidas en los pacientes, además de considerarse un tratamiento adecuado. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicida.

Efectos endocrinos

Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con Carbamazepina y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, Carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los fármacos que contienen estradiol y/o progesterona independientemente de su vía de administración y por tanto, puede disminuir la fiabilidad de éstos (p.ej. fallo de contracepción).

Control de los niveles plasmáticos

Aunque las correlaciones entre dosis y niveles plasmáticos de carbamazepina y entre niveles plasmáticos y eficacia clínica o tolerabilidad son más bien débiles, puede ser útil monitorizar los niveles plasmáticos en los siguientes casos: aumento brusco de la frecuencia de las crisis/verificación del cumplimiento de la medicación por el paciente; durante el embarazo, en el tratamiento de niños y adolescentes, cuando se sospeche de trastornos de absorción, en caso de sospecha de toxicidad al tomar más de un

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento.

Suspensión brusca del tratamiento

La suspensión brusca del tratamiento puede provocar crisis epilépticas. Si en un paciente epiléptico debiera suspenderse bruscamente el tratamiento con Carbamazepina, el cambio a un nuevo antiepiléptico debería efectuarse bajo la protección de un fármaco adecuado (p.ej. diazepam I.V., rectal o fenitoína I.V.).

Densidad Mineral Ósea

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Aunque no se tiene evidencias concluyentes a partir de estudios controlados con carbamazepina en monoterapia, se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas al uso de Tegretol, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, p.ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan distintos sistemas orgánicos. En base a los datos del registro del embarazo de Norte América, la tasa de malformaciones congénitas, diagnosticada a las 12 semanas del nacimiento fue de 3,0% (IC 2.1 95% al 4.2%) de madres expuestas a la monoterapia con carbamazepina durante el primer trimestre y del 1,1% (IC 0,35 95% al 2,5%) de mujeres embarazadas que no tomaron ningún antiepiléptico (riesgo relativo: 2,7, IC 1,1 95% al 7,0).

Teniendo lo anterior en consideración:

- ☐ Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- ☐ En mujeres en edad fértil, carbamazepina se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que en las madres que reciben estos fármacos como monoterapia. El riesgo de malformaciones después de la exposición a la carbamazepina como multiterapia puede

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



variar dependiendo de los medicamentos utilizados, pudiendo ser mayor en las combinaciones que incluyen valproato.

□ Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos. Se podría conseguir un control de los ataques con la menor concentración plasmática del intervalo terapéutico de 4 a 12 microgramos / ml. Existe evidencia de que el riesgo de malformación con carbamazepina puede ser dependiente de la dosis. Con dosis menores a 400 mg por día, la tasa de malformación fue menor que con dosis más altas de carbamazepina.

□ Si la mujer se queda embarazada o planea quedarse embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, se sopesarán cuidadosamente los beneficios esperados frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.

□ Las pacientes deberán ser asesoradas respecto a la posibilidad de un incremento del riesgo de malformaciones, ofreciéndoles la posibilidad de un control prenatal.

□ Sin embargo, durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debería interrumpirse dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

Control y prevención

Durante el embarazo se produce un déficit de ácido fólico que se ve agravado por el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Este déficit puede contribuir al aumento en la incidencia de defectos de nacimiento de hijos de madres epilépticas tratadas. Por ello se recomienda un tratamiento suplementario de ácido fólico antes y durante el embarazo.

En el neonato

También se recomienda administrar vitamina K1 tanto a la madre, durante las últimas semanas del embarazo, como al recién nacido, para prevenir trastornos hemorrágicos en éste.

Por otro lado, ha habido algunos casos de crisis epilépticas y/o depresión respiratoria en el neonato asociados con el tratamiento con Carbamazepina en la madre y el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. Se ha comunicado algunos casos de vómitos, diarrea y/o disminución del apetito del neonato en relación al uso de Carbamazepina por la madre. Estas reacciones pueden ser el síndrome de abstinencia neonatal.

Las mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carbamazepina y durante dos semanas después de la administración de la última dosis. Debido a la inducción enzimática, carbamazepina puede hacer ineficaz el efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen estrógeno y / o progesterona. Por tanto, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con carbamazepina.

Lactancia

Carbamazepina pasa a la leche materna (aprox. 25 a 60% de las concentraciones plasmáticas). Se sopesarán los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño. Las madres que toman Carbamazepina pueden lactar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (p.ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).

Se han notificado algunos casos de hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a la carbamazepina antes de nacer y durante la lactancia. Por lo tanto, los bebés alimentados con leche materna de madres tratadas con carbamazepina deben controlarse cuidadosamente para evitar efectos adversos hepatobiliares.

Fertilidad

Ha habido informes de casos raros de alteración de la fertilidad masculina (espermatogénesis anormal con disminución del recuento de espermatozoides y/o motilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Carbamazepina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Posología y grupo etario:

Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido.

En pacientes de edad avanzada la dosis de Carbamazepina se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacocinética que presentan los fármacos antiepilépticos.

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) asociado a carbamazepina.

Epilepsia

Para grageas o tabletas de 200 y 400 mg

Siempre que sea posible, Carbamazepina se prescribirá en régimen de monoterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja, que se incrementará lentamente hasta conseguir el efecto óptimo.

Si se añade Carbamazepina a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s.

Adultos: Inicialmente 100-200 mg una o dos veces al día; aumentar lentamente la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. En algunos pacientes puede ser apropiada una dosis de 1600 mg al día.

Niños: Para niños menores de 4 años se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/día aumentándola de 20-60 mg cada dos días. Para niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándolo en 100 mg a intervalos semanales.

Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas, p.ej.:

Niños hasta 1 año: 100-200 mg diarios

Niños de 1-5 años: 200-400 mg diarios

Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios

Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios.

Niños mayores de 15 años: 800 a 1200 mg diarios.

Dosis máxima recomendada:

Hasta los 6 años: 35 mg/Kg/día

6-15 años: 1000 mg/Kg/día

Mayores de 15 años: 1200 mg/día.

Para grageas o capsulas de liberación controlada de 200 o 400 mg (XR)

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En niños entre 6 12 años: iniciar con una dosificación de 100mg cada 12 horas e incrementar cada semana 100 mg hasta un máximo de 1000mg diarios.

En mayores de 12 años: Iniciar con una dosificación de 200mg cada 12 horas e incrementar 200 mg cada semana. En jóvenes de 12 15 años la dosis máxima es de 1000 mg diarios, en adultos hasta 1200mg diarios y en raras ocasiones el máximo ha sido 1600mg diarios.

Para las suspensiones: Se inicia con una dosis de 10 a 20 mg por kg de peso dos veces por día, se incrementa según la respuesta clínica hasta una dosis de 35 mg por kg de peso dos veces por día.

Neuralgia del trigémino

La dosis inicial de 200-400 mg diarios se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

Para las capsulas o grageas de liberación controlada se recomienda iniciar con una dosis de 100mg cada 12 horas e incrementar 100 mg o 200 mg semanales hasta un máximo de 1000mg diarios.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la dosis de carbamazepina se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética que presentan los fármacos antiepilépticos.

En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día. La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Síndrome de abstinencia del alcohol

La dosis promedio es de 200 mg tres veces al día. En casos graves puede aumentarse durante los primeros días (p.ej. hasta 400 mg tres veces al día). Al principio del tratamiento de los síntomas graves de abstinencia, carbamazepina deberá administrarse en combinación con fármacos hipnótico-sedantes (p.ej. clometiazol,

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clordiazepóxido). Una vez remitido el estadio agudo, puede continuarse con Tegretol en régimen de monoterapia.

Manía y profilaxis de la enfermedad maníacodepresiva

El rango de dosis es de aprox. 400-1600 mg al día, siendo la dosis más usual de 400-600 mg diarios divididos en 2-3 tomas. En la manía aguda, la dosis se incrementará de forma bastante rápida, mientras que para la terapia de mantenimiento de los trastornos bipolares y con el fin de conseguir una tolerabilidad óptima, se recomienda efectuar pequeños incrementos de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal/Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido.

Interacciones:

El citocromo P4503A4 (CYP 3A4) es el enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo, el 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina que podría inducir reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP 3A4 puede aumentar el metabolismo de carbamazepina, provocando una disminución potencial de los niveles séricos de carbamazepina y del efecto terapéutico. De forma similar, la interrupción del tratamiento con un inductor del CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de carbamazepina, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Por otro lado, carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de Fase I y Fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes principalmente metabolizados por el CYP3A4 por inducción de su metabolismo.

El hidrolasa epóxido microsomal humano ha sido identificado como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración de inhibidores del hidrolasa epóxido microsomal

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



human pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

Interacciones que implican contraindicación

El uso de carbamazepina no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs); antes de administrar carbamazepina, el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite.

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina puede provocar reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis de deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación.

Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol

Antibióticos: antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, troleandomicina, josamicina, claritromicina)

Antidepresivos: viloxazina, fluoxetina, fluvoxamina, posiblemente desipramina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxacina,

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: azoles (p.ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol)

Antihistamínicos: terfenadina, loratadina.

Antipsicóticos: loxapina, olanzapina, quetiapina.

Antituberculosos: isoniazida

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (p.ej. ritonavir).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo

Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol

Relajantes musculares: oxibutinina, dantroleno.

Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina.

Otros: zumo de pomelo, nicotinamida (en adultos, sólo a dosis altas).

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo 10,11-epóxido de carbamazepina

Dado que los niveles plasmáticos elevados del 10,11- epóxido de carbamazepina pueden provocar reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación: Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina

La dosis de Carbamazepina puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con las sustancias descritas a continuación.

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina

Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína y fosfenitoína, primidona, metosuximida, fensuximida, oxcarbazepina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.

Antidepresivos: mianserina y sertralina

Broncodilatadores o Antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Antituberculosos: rifampicina,

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina

Fármacos dermatológicos: isotretinoína

Otros: preparados que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La coadministración de felbamato puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina asociada con un aumento de la concentración del epóxido de carbamazepina. A su vez, cómo se indica a continuación, Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de felbamato.

Se ha informado que la isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o el aclaramiento plasmático de la carbamazepina y de la carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Efectos de Carbamazepina sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente:

Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos y disminuir o incluso anular el efecto de ciertos fármacos.

Las dosis de los siguientes fármacos deberán ajustarse de acuerdo a los requerimientos clínicos:

Analgésicos y antiinflamatorios: metadona, paracetamol, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.

Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, tiagabina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, zonisamida, oxcarbazepina. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden aumentar o disminuir con carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol

Antihelmínticos: praziquantel

Antineoplásicos: Imatinib

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam

Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, p.ej. indinavir, ritonavir, saquinavir.

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Antidepresivos: bupropión, citalopram, nefazodona, trazodona, antidepresivos tricíclicos p.ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina. El uso de Carbamazepina no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs); antes de administrarla el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite.

Anticoagulantes : anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus

Agentes de la tiroides: levotiroxina

Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), p.ej. felodipino, digoxina.

Otros: productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica

Se ha notificado que el uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la carbamazepina.

Se ha indicado que el empleo concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.

El uso combinado de carbamazepina y litio o metoclopramida, por un lado y de carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos (con la última combinación incluso con niveles plasmáticos "terapéuticos").

El tratamiento concomitante con Carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.

La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (p.ej. pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada.

Al igual que otros fármacos psicoactivos, la carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; por ello es recomendable la abstinencia alcohólica, teniendo en cuenta también los medicamentos que contienen alcohol en su composición.

El uso concomitante de carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxaban, dabigatran, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda un estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

Interferencia con pruebas serológicas

La carbamazepina puede dar falsos positivos de concentraciones de perfenazina por interferencia con el análisis de HPLC.

La carbamazepina y el 10,11-epóxido metabolito puede dar lugar a falsos positivos de concentraciones de antidepresivos tricíclicos en el método de determinación inmune por fluorescencia polarizada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves son las que pueden aparecer en sangre, piel y faneras, las hepáticas y en el sistema cardiovascular. Especialmente al inicio del tratamiento con Tegretol, si la dosis es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, p.ej. efectos adversos sobre el SNC (mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.

Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de medicamentos a partir de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas de ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas de MedRA según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Raros: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de la desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), todas ellas en diferentes combinaciones.

Asimismo pueden verse afectados otros órganos (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

Muy raras: reacción anafiláctica, angioedema hipogammaglobulinemia.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH), llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.

Muy raras: galactorrea, ginecomastia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: deficiencia de folato, disminución del apetito.

Muy raras: porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda)

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raras: alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, , agresividad, agitación, inquietud, estado confusional.

Muy raras: activación de la psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: ataxia, mareo, somnolencia.

Frecuentes: diplopía, cefalea.

Poco frecuentes: movimientos involuntarios anormales (p.ej. temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.

Raras: discinesia, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (p.ej. disartria, farfullero), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, paresis.

Muy raras: Síndrome Neuroléptico Maligno, meningitis aséptica con mioclonos y eosinofilia periférica, disgeusia.

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos de la acomodación (p.ej. visión borrosa).

Muy raras: opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: trastornos del oído, p.ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.

Trastornos cardíacos

Raras: trastornos de la conducción cardíaca.

Muy raras: arritmias, bloqueo aurículoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.

Trastornos vasculares

Raras: hipertensión o hipotensión

Muy raras: colapso circulatorio, embolismo (p.ej. embolismo pulmonar), tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: hipersensibilidad pulmonar caracterizada p. ej por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: vómitos, náuseas.

Frecuentes: boca seca.

Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento.

Raras: dolor abdominal.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raras:, pancreatitis, glositis, estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.

Muy raras: fallo hepático, hepatitis granulomatosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: urticaria, que pueden ser graves, dermatitis alérgica.

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa.

Raras: lupus eritematoso sistémico, prurito, síndrome de Stevens-Johnson en países asiáticos

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y eritema nodoso, alteraciones de pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.

Hay evidencias crecientes sobre la asociación de marcadores genéticos y la aparición de reacciones adversas cutáneas graves tales como SJS; NET; DRESS; AGEP y erupción maculopapular. En pacientes japoneses y europeos, se ha notificado que estas reacciones se asocian con el uso de carbamazepina y la presencia del alelo HLA-A*3101. Otro marcador, HLA-B*1502 ha mostrado estar asociado con SJS y TEN entre la población china Han, tailandesa y algunos otros asiáticos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: debilidad muscular.

Muy raras: trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxi-colecalciferol sanguíneo), que puede dar lugar a osteomalacia/osteoporosis; artralgia, mialgia, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinario

Muy raras: nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azotemia), retención urinaria, aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: disfunción sexual/disfunción eréctil, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de espermatozoides y/o motilidad).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes: fatiga

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de gamma-GT (debido a inducción enzimática hepática), normalmente sin relevancia clínica.

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Poco frecuentes: aumento de las transaminasas.

Muy raras: presión intraocular elevada, niveles elevados en sangre de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos, pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina total, tri-yodotironina) y aumento de la hormona estimulante de tiroides sanguínea, normalmente sin manifestaciones clínicas

* En algunos países asiáticos se han notificado con frecuencia rara.

Reacciones adversas adicionales de informes espontáneos y de los casos descritos en la literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia post-comercialización con Tegretol través de informes de casos espontáneos y de casos descritos en bibliografía. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia por lo tanto, se desconoce su clasificación. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

La reactivación de la infección del virus del herpes 6 humano.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Insuficiencia de la médula ósea.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación, deterioro de la memoria, trastornos gastrointestinales, colitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Erupción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), queratosis liquenoide, onicomadesis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fractura.

Exploraciones complementarias
Disminución de la densidad ósea.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Caidas (asociados con el tratamiento con carbamazepina que produce ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional, sedación).

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 del área de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia de medicamentos.

Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al sistema nervioso central, sistema cardiovascular, aparato respiratorio y las reacciones adversas.

Sistema nervioso central

Depresión del SNC; desorientación, disminución del nivel de conciencia, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonos, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular

Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope en asociación con paro cardíaco.

Tracto gastrointestinal

Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Sistema musculoesqueléticos

Se han notificado casos de rabdomiólisis asociados con la toxicidad de carbamazepina.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación acuosa debida a un efecto de la carbamazepina semejante al de la hormona ADH.

Datos de laboratorio

Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatin fosfoquinasa muscular.

Tratamiento:

No existe un antídoto específico.

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, y se basa fundamentalmente en medidas de soporte, administración de dosis repetidas de carbón activado y mantenimiento de la vía aérea pudiendo requerir el ingreso hospitalario.

Se determinarán los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación por carbamazepina y determinar el grado de sobredosis.

Se realizará una evacuación del contenido gástrico, lavado gástrico y administración de dosis repetidas de carbón activado para evitar una absorción retardada de Tegretol que pudiera ocasionar una recaída del paciente. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en la UCI con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales:

Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La hemodiálisis es el tratamiento eficaz para el tratamiento por sobredosis con carbamazepina.

Se deberá prever una recaída o agravamiento de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a una absorción retardada.

Adicionalmente, las concentraciones del principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidos en la Norma Farmacológica 19.9.0.0.N10.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. NIFEDIPINO

Radicado : 20191105707

Fecha : 05/06/2019

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Expofarma S.A

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en audiencia los interesados durante las sesiones de Julio de 2019 al interesado Expofarma con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Nifedipino (concepto. Acta No. 23 de 2015 SEMPB, numeral 3.2.6.).

3.3.2. AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN

Radicado : 20191072183 / 20191103286 / 20193005187

Fecha : 31/05/2019

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

1. Informar si el producto “AGUA ESTERIL PARA INYECCION”, es considerado como un medicamento, a la luz de la definición del artículo 2 del Decreto 677 de 1995:

“Medicamento. Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los embases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto esto garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.”

2. ¿Cuál es el principio activo del AGUA ESTERIL PARA INYECCION, teniendo en cuenta el citado Decreto 677 de 1995, que define dicho concepto como “compuesto o mezcla de compuestos que tienen una acción farmacológica?
3. ¿El producto AGUA ESTERIL PARA INYECCION previene, alivia, diagnostica, trata, cura o rehabilita alguna enfermedad, conforme con la ya citada definición?
4. ¿La introducción del AGUA ESTERIL en el organismo humano tiene algún efecto, benéfico o adverso, en la salud? ¿Puede tratar alguna enfermedad como si se tratara de un medicamento?
5. Para realizar la venta al público del AGUA ESTERIL, ¿es necesario contar con un registro sanitario del INVIMA? En caso afirmativo, ¿qué tipo de registro?

Acta No. 20 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 considera que:

1. Informar si el producto “AGUA ESTERIL PARA INYECCION”, es considerado como un medicamento, a la luz de la definición del artículo 2 del Decreto 677 de 1995:

“Medicamento. Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los embases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto esto garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.”

Rta: Si bien el agua estéril no contiene un principio activo, la función que cumple en tanto que diluyente de principios activos para administración parenteral y para el lavado de lesiones o de superficies corporales, implica exigir unas características como su esterilidad y pureza lo cual conduce a su valoración en condiciones similares a las de medicamentos y por lo tanto conveniencia de clasificarlo como tal. La Sala reconoce la dificultad de clasificar este tipo de productos, por lo anteriormente anotado recomienda mantenerlo en Normas Farmacológicas de Medicamentos.

2. ¿Cuál es el principio activo del AGUA ESTERIL PARA INYECCION, teniendo en cuenta el citado Decreto 677 de 1995, que define dicho concepto como “compuesto o mezcla de compuestos que tienen una acción farmacológica?

Rta: No tiene

3. ¿El producto AGUA ESTERIL PARA INYECCION previene, alivia, diagnostica, trata, cura o rehabilita alguna enfermedad, conforme con la ya citada definición?

Rta: No, ver punto 1

4. ¿La introducción del AGUA ESTERIL en el organismo humano tiene algún efecto, benefico o adverso, en la salud? ¿Puede tratar alguna enfermedad como si se tratara de un medicamento?

Rta: Si, dependiendo del volumen a administrar

Acta No. 20 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

5. Para realizar la venta al público del AGUA ESTERIL, ¿es necesario contar con un registro sanitario del INVIMA? En caso afirmativo, ¿qué tipo de registro?

Rta: Si, registro sanitario como medicamento.

3.3.3. VIKUT

Radicado : 20191117669
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Natural Care S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora clasificar el producto de la referencia y que se relaciona a continuación, es decir, si pertenece a Dispositivos Médicos o a Medicamentos; esto con el fin de importarlo.

Nombre: Vikut
Determinación genérica: Solución antiséptica y astringente
Domicilio: México
Fabricado por: Manuell S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dadas las indicaciones y composición del producto, debe ser considerado medicamento.

3.3.4. NIMESULIDA

Radicado : 20191119791

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

1. Aparte del Boletín No. 5 de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC), ¿Cual es la posición actual y el análisis realizado por el INVIMA con respecto al consumo de Nimesulida en Colombia y cuáles son los soportes técnicos que sustentan esta decisión?
2. ¿Cuáles son las medidas tomadas por parte del área de vigilancia y control con respecto a la comercialización de Nimesulida en el mercado en la actualidad?

Acta No. 20 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 la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.3.5. XARELTO® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19998726
Radicado : 20181132299 / 20181254462
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 10mg de Rivaroxabán Micronizado

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si para el producto de la referencia es pertinente complementar el concepto del Acta No. 26 del 2018 SEM numeral 3.1.9.2 en el sentido de:

- Incluir la información asociada a TEV en dosificación y precauciones y advertencias, de acuerdo a la información solicitada en el radicado No. 20181132299
- Excluir de la información asociada a ACV en FA
- Aprobación adicional del Inserto e Información para prescribir versión 12

Inclusión de la siguiente información en dosificación:

PREVENCIÓN DEL TEV: posología y método de administración

Prevención del TEV: Método de administración

Vía oral

Prevención del TEV: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de TEV en cirugía ortopédica mayor es un comprimido de 10 mg una vez al día.

Prevención de TEV: Duración del tratamiento

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante 5 semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante 2 semanas.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de TEV: Forma y frecuencia de administración

Un comprimido de 10 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de 10 mg de Xarelto pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6-10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Prevención de TEV: Dosis olvidadas

Si una dosis se omite, el paciente debe tomar la dosis de 10 mg de Xarelto inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Inclusión de la siguiente información en contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Prevención del TEV: Cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Exclusión de la siguiente información en dosificación:

Prevención de ACV en FA: Método de administración

Vía oral

Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]: <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg

Acta No. 20 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.

3.3.6. CIPROTERONA ACETATO

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la siguiente información:

La Ciproterona Acetato se encuentra incluida en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, indicándose como producto comparador de referencia el producto Androcur® de Bayer.

El producto Androcur® tabletas de Bayer, contiene como único Ingrediente Farmacéutico Activo IFA, Ciproterona en las siguientes concentraciones: Androcur® 50mg indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina y el Androcur® de 100mg aprobado con la indicación de tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. Hipersexualidad masculina.

Conforme a lo anterior se solicita cordialmente aclaración acerca de si los productos que contienen asociación de Ciproterona Acetato + Etinil Estradiol a los cuales se les han aprobado indicaciones muy diferentes a los productos referidos como comparadores y a concentraciones mucho menores, requieren presentar los estudios de Bioequivalencia (BE) y en caso afirmativo, indicar la forma como sería realizado el estudio.

Antecedentes

1. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.03mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

2. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.035mg:

Acta 04 de 2017 numeral 3.1.14

Indicación: para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Acta No. 20 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

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar este producto cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que el producto es una terapia hormonal estrógeno progesterónica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales.

3. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.020mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

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

3.3.7. SCAFLAM® 50 mg / mL
SCAFLAM® 100 mg / mL
AINEX® TABLETAS 100 mg
NIMESULIDA 50 mg / mL

Expediente : 20071272
19902262
35240
20087192
Radicado : 20191052050
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Eurofarma

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la información que fue sometida como parte de la respuesta al llamado a revisión de oficio emitido por su despacho para los productos que contienen Nimesulida, de acuerdo con lo requerido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9, como compromiso de la reunión sostenida con el Grupo de Farmacovigilancia para su correspondiente evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó los alcances mediante radicados 20191108577 de 08/06/2019, 20191108572 de 08/06/2019, 20191108579 de 08/06/2019 20191108580 de 08/06/2019.

Así mismo, la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.3.8. **TERMINDOL SUSPENSIÓN 1%**

Expediente : 20139014

Radicado : 2017189827

Composición: Nimesulida 1,00000 g

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información de seguridad allegada en folios 10 al 34 del radicado de la respuesta al Auto No. 20181255608 del 12/12/2018, con ocasión a la alerta de farmacovigilancia generada para la Nimesulida, y que se emita concepto final que permita conceder o no el registro sanitario nuevo solicitado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.3.9. **MESULID® SUSPENSION**

Expediente : 20010608

Radicado : 20181000201 / 20191036973

Composición:

Cada 100mL de suspensión contiene 1000mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Acta No. 20 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 la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.3.10. MESULID 100 MG GRANULADO

Expediente : 20031561

Radicado : 20181000202 / 20191036971

Composición:

Cada sobre por 2g contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Granulos

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. AMINOPLASMAL 15%

Expediente : 20156314

Radicado : 20181263160 / 20191143525

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.6.6., en cuanto al ítem de principios activos y composición de la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Principios activos: Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptófano, Valina, Arginina, Histidina, Alanina, Glicina, Ácido Aspártico, Ácido Glutámico, Prolina, Serina, Tirosina, Cisteína.

Composición:

Cada mL de solución contiene: Isoleucina 5.85mg, Leucina 11.4mg, Lisina monohidrato 8.93mg equivalentes a 7.95mg de Lisina, Metionina 5.7mg, Fenilalanina 5.7mg, Treonina 5.4mg, Triptófano 2.1mg, Valina 7.2mg, Arginina 16.05mg, Histidina 5.25mg, Alanina 22.35mg, Glicina 19.2mg, Ácido Aspártico 7.95mg, Ácido Glutámico 16.2mg, Prolina 7.35mg, Serina 3mg, Tirosina 0.5mg, Acetilcisteína 0.5 mg equivalentes a 0.37 mg de Cisteína.

3.4.2. TADALAFILO

Radicado : 20181240388
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Procaps S.A

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido mediante el Acta 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.7, en el sentido de indicar si se hace extensivo a todos los productos con principio activo tadalafilo; en cuanto a las indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.7., en el sentido de indicar que la información de seguridad contemplada en contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para el principio activo TADALAFILO emitida en dicha Acta, se hace extensiva para todos los productos en la concentración 5 mg con forma farmacéutica tableta.

3.4.3. DIPIRONA

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido en Acta No. 03 de 2015, Primera Parte, numeral 3.6.1; para determinar si es necesario llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan el ingrediente farmacéutico activo Dipirona, teniendo en cuenta la solicitud allegada por la fiscalía 68 de Palmira - Valle, mediante radicado No. 20191086029 del 09 de Mayo de 2019.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2015, Primera Parte, numeral 3.6.1., corresponde a una unificación de información farmacológica ampliamente conocida y documentada en actas previas sobre la dipirona, y dado que las actas son de dominio publico, no considera necesario hacer llamado a revisión de oficio y en consecuencia la información referida debe ser cumplida obligatoriamente para la comercialización y uso de los productos a base de dipirona.

3.4.4. PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN) 1 G/100 ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048683
Radicado : 2017132849 / 20181097811 / 20181243690 / 20191097571
Fecha : 24/05/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.18, El interesado solicita sea tenida en cuenta la dosificación aprobada en el inserto bajo resolución 2013012636 aprobado mediante Acta No. 22 de 2012, numeral 3.1.2.2, en el sentido de aprobar la dosificación para el producto de la referencia como sigue:

Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria (teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)
Recién nacidos prematuros	No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros	
Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg (aproximadamente hasta 1 año de edad)	7.5 mg de Paracetamol por kilogramo de peso, el decir, 0.75 mL de solución de Paracetamol solución inyectable por kilogramo de peso	- Hasta 4 veces al día - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg por kilogramo de peso
Niños que pesan más de 10 kg (aproximadamente 1 año de edad) y menos de 33 kg	15 mg de Paracetamol por kilogramo de peso , es decir, 1.5 mL de solución por kilogramo de peso	- Hasta 4 veces al día - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg por

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria (teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)
		kilogramo de peso (es decir, dosis máxima diaria de 2 g)
Niños que pesan más de 33 kg (aproximadamente 11 años), adolescentes y adultos que pesan menos de 50 kg	15 mg de Paracetamol por kg de peso , es decir, 1.5 mL de solución por kg de peso	- Hasta 4 veces al día - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg por kilogramo de peso (es decir, dosis máxima diaria de 3 g)
Adolescentes y adultos que pesan más de 50 kg	1 g de Paracetamol por administración, es decir, un vial de 100 mL por cada administración	- Hasta 4 veces al día - Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración - La dosis máxima diaria no debe superar los 4 g

CONCEPTO: De acuerdo al concepto del Acta No.13 de 2018 SEMNIMB, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe proponer la dosificación en rangos desde la mas baja por ejemplo en niños de 10- 15 mg/kg maximo 60 mg/kg/día y en adultos 500 mg-1000 mg por administración dosis maxima 3 g/día y en casos excepcionales, se pueden utilizar dosis superiores bajo criterio médico y recomendar iniciar la posología la concentración con la dosis más baja eficaz.

3.4.5. FENTANILO

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 34 del 2018 SEM numeral 3.1.13.6, en la cual se realizó la unificación para el principio activo de la referencia, en el sentido de:

Corregir la posología, ya que en dicho concepto quedaron plasmados los comentarios concernientes a la información consultada para la unificación, generando confusión de cuál es la posología establecida.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 34 del 2018 numeral 3.1.13.6 SEM, en el sentido de indicar que la unificación que aplica para todos los productos con el principio activo Fentanilo en la siguiente concentración y forma farmacéutica, es como como aparecen a continuación, y no como en el Acta mencionada:

Composición:

Cada 2 ml de solución contienen 0.157 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.1 mg de Fentanilo.

Cada 5 ml de solución contienen 0.3925 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.25 mg de Fentanilo.

Cada 10 ml de solución contienen 0.785 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.5 mg de Fentanilo.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, narcótico, coadyuvante en la inducción de la anestesia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fentanilo, a cualquier otro opioide, o a los demás componentes del producto, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial o cualquier otra enfermedad obstructiva de la vía aérea, obstrucción gastrointestinal o sospecha de la misma, niños menores de 2 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Es un medicamento de control especial, se debe respetar las regulaciones del estado en estupefacientes. Debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por profesionales capacitados en anestesia, en el tratamiento del dolor y en el manejo de efectos adversos respiratorios asociados con opioides potentes.

Debe administrarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock.

Debido a los efectos de los agonistas de opiáceos en el tracto gastrointestinal, el fentanilo no debe utilizarse en pacientes con enfermedad gastrointestinal incluyendo la obstrucción gastrointestinal o íleo, la colitis ulcerosa, o estreñimiento pre-existente. Los pacientes con colitis ulcerosa aguda u otra enfermedad inflamatoria intestinal pueden ser más sensibles a los efectos astringentes de los agonistas opiáceos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo, asociado al uso de fentanilo que está relacionada con la dosis y puede ser revertida por un antagonista opioide específico. La analgesia profunda está acompañada de depresión respiratoria marcada, la cual puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo vigilancia adecuada. El equipo de resucitación y los antagonistas opioides deben estar inmediatamente disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar las respuestas del paciente al CO_2 , y por lo tanto afectar la respiración postoperatoria. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de fentanilo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional, que pueda producir insuficiencia respiratoria.

Debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Existe un riesgo de rigidez muscular, que puede involucrar a los músculos torácicos, pero puede evitarse a través de las siguientes medidas: inyección intravenosa lenta (usualmente suficiente para las dosis más bajas), premedicación con benzodiazepinas y uso de relajantes musculares. Puede ocurrir movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

El fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes. Puede ocurrir bradicardia y posiblemente paro cardíaco cuando fentanilo se combina con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia se puede tratar con atropina. Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en los pacientes hipovolémicos. Se deben tomar medidas apropiadas para mantener una presión arterial estable.

Se recomienda reducir la dosificación en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Los opioides deben ser ajustados con precaución en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, reserva respiratoria disminuida, alcoholismo o función hepática o renal deteriorada. Tales pacientes también requieren monitoreo postoperatorio prolongado. El uso de fentanilo en pacientes con insuficiencia hepática o renal, puede aumentar su biodisponibilidad y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides.

Acta No. 20 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 antidresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con los fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

La administración repetida de opioides como fentanilo, puede producir tolerancia y dependencia física y/o fisiológica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación.

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados acerca del uso de fentanilo en mujeres embarazadas. El fentanilo puede atravesar la placenta al inicio del embarazo. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano, por lo tanto, fentanilo no se debe utilizar en el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

No se recomienda la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) durante el parto (incluyendo cesárea) ya que el fentanilo atraviesa la barrera placentaria y puede provocar depresión respiratoria del feto. Si se administra fentanilo, se debe tener inmediatamente disponible el equipo de respiración asistida para la madre y el infante, si es requerido. Siempre debe estar disponible un antagonista opioide para el niño.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia:

Fentanilo es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia o el uso de la leche materna extraída durante las 24 horas siguientes a la administración de este fármaco. Se debe considerar el riesgo/beneficio de la lactancia después de la administración de fentanilo.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas

Este medicamento puede afectar la función cognitiva y la capacidad del paciente para conducir de manera segura.

Los pacientes solo deben manejar u operar una máquina cuando ha transcurrido tiempo suficiente (al menos 24 horas) después de la administración de fentanilo.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe utilizarse la dosis efectiva más baja por el tiempo más corto compatible con los objetivos del tratamiento. La dosificación de fentanilo se debe individualizar teniendo en cuenta la edad, peso corporal, estado físico y condición patológica subyacente, uso de otros fármacos, severidad del dolor, tipo de cirugía y anestesia, experiencia analgésica previa, y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.

Adultos

Adyuvante a la anestesia general:

- Dosis bajas: 2 mcg/kg (0.002 mg/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: única dosis 2 mcg/kg (0.002 mg/kg).
- Dosis moderadas: 2 a 20 mcg/kg (0.002 mg/kg a 0.02 mg/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 1 a 2 mcg/kg/h administrados por bolus o infusión.
- Dosis altas: 20 a 50 mcg/kg (0.02 mg/kg a 0.05 mg/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 20 a 50 mcg/kg (0.02 mg/kg a 0.05 mg/kg) administrados por vía intravenosa según sea necesario, cuando el movimiento o cambios en los signos vitales indican estrés quirúrgico o disminución de la analgesia.

Adyuvante a la anestesia regional:

25 a 100 mcg administrados por vía intramuscular o vía intravenosa lenta durante 1 a 2 minutos, cuando se requiere analgesia adicional.

Premedicación:

25 a 100 mcg administrados por vía intramuscular o vía intravenosa lenta 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Anestésico general:

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En situaciones en las que se requiera, se puede administrar dosis de 50 a 100 mcg/kg (0.05 a 0.1 mg/kg) con oxígeno y un relajante muscular por vía intravenosa, para producir anestesia sin el uso de agentes anestésicos adicionales. En algunos casos, pueden ser necesarias dosis superiores a 150 mcg/kg (0.15 mg/kg) para obtener este efecto.

Analgesia posoperatoria:

- Dolor severo:

50 a 100 mcg/dosis administrados por vía intramuscular o vía intravenosa, si fuese necesario repetir la dosis cada 1-2 horas.

15-150 mcg/h (0.3-3 mcg/kg/h) administrados por infusión intravenosa. Se requiere monitorización estricta.

Niños

Está contraindicado en niños menores de 2 años.

Para inducción y mantenimiento en niños de 2 a 12 años se recomienda una dosis de 2 – 3 mcg/kg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de fentanilo en niños menores de 2 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada y/o debilitados:

Debe realizarse un ajuste en la dosis inicial. El efecto de la dosis inicial debe ser considerado para determinar la dosis complementaria.

Pacientes obesos:

En pacientes obesos existe el riesgo de sobredosis cuando la dosis se calcula con base al peso corporal. Los pacientes obesos deben ser dosificados de acuerdo con el índice de masa corporal ideal.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal debe considerarse el ajuste de dosis, y deben ser monitoreados constantemente por signos de toxicidad por fentanilo.

Vía de administración:

Vía intravenosa

Vía intramuscular

Interacciones:

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los fármacos como barbitúricos, benzodiacepinas, neurolépticos, anestésicos generales y otros depresores no selectivos del SNC (por ejemplo: el alcohol) pueden potencializar la depresión respiratoria de los opioides. Cuando los pacientes han recibido tales fármacos, la dosis requerida de fentanilo puede ser menor que la usual.

Inhibidores de citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanilo es un fármaco de alta depuración, metabolizado de manera rápida y extensiva principalmente a través del CYP3A4. Cuando se usa fentanilo, el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A4 puede producir una disminución de la depuración de fentanilo. Con la administración de dosis única de fentanilo, se puede prolongar el período de riesgo para la depresión respiratoria, lo cual puede requerir cuidado especial del paciente y observación por más tiempo. Con la administración de dosis múltiples de fentanilo, puede incrementarse el riesgo de depresión respiratoria aguda y/o retardada, y puede requerirse una reducción de la dosis de fentanilo, para evitar su acumulación. Ritonavir oral (un potente inhibidor de CYP3A4) redujo la depuración de una dosis intravenosa única de fentanilo, en dos tercios, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de fentanilo, no fueron afectadas. Sin embargo, itraconazol (otro potente inhibidor de CYP3A4) a 200 mg/día administrado oralmente por 4 días no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de una dosis única intravenosa de fentanilo. La coadministración de otros inhibidores potentes o menos potentes de CYP3A4, como voriconazol o fluconazol, y fentanilo puede producir también una exposición incrementada y/o prolongada a fentanilo.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs)

Usualmente se recomienda discontinuar los IMAOs, 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico. Sin embargo, varios reportes describen el uso sin complicaciones de fentanilo durante procedimientos quirúrgicos o anestésicos en pacientes con IMAOs.

Fármacos Serotoninérgicos

La co-administración de fentanilo con un agente serotoninérgico, tales como un ISRS, IRSN o un IMAO, puede aumentar el riesgo de síndrome de la serotonina, una condición que potencialmente pone en riesgo la vida.

Efecto de fentanilo sobre otros fármacos

Luego de la administración de fentanilo, se debe reducir la dosis de otros fármacos depresores del SNC. Esto es particularmente importante después de la cirugía, ya que la analgesia profunda es acompañada por depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período post-operatorio. La administración de un depresor del SNC, como una benzodiacepina, durante este periodo puede incrementar desproporcionalmente el riesgo de depresión respiratoria.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La depuración total plasmática y el volumen de distribución del etomidato disminuyen en un factor de 2 a 3 sin un cambio en la vida media cuando se administra con fentanilo. La administración simultánea de fentanilo y midazolam intravenoso produce un aumento de la vida media plasmática terminal y una reducción de la depuración plasmática del midazolam. Cuando estos fármacos son co-administrados con fentanilo, sus dosis pueden necesitar ser reducidas.

El uso concomitante de fentanilo y droperidol puede ocasionar una mayor incidencia de hipotensión.

El tratamiento previo con, o la administración constante de cimetidina puede aumentar los niveles plasmáticos de fentanilo, cuando se usan dosis repetidas de ambos medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas incluidas en la siguiente tabla se han notificado durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización. Se clasifican según su frecuencia como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida Hipersensibilidad (shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes Euforia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Disquinesia, sedación, mareo

Poco frecuentes Cefalea

Frecuencia no conocida Convulsiones, pérdida de la conciencia, mioclonía, hiperalgesia

Trastornos oculares

Frecuentes Alteración visual

Trastornos cardíacos

Frecuentes Bradicardia, taquicardia, arritmia

Frecuencia no conocida Paro cardíaco

Trastornos vasculares

Frecuentes Hipotensión, hipertensión, dolor de vena

Poco frecuentes Flebitis, fluctuación de la presión sanguínea

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes Laringoespasma, broncoespasmo, apnea

Acta No. 20 de 2019 SEM

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



Poco frecuentes Hiperventilación, hipo
Frecuencia no conocida Depresión respiratoria, tos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida Trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipokalemia) y/o
deshidratación, especialmente en pacientes ancianos
Trastornos gastrointestinales
Muy Frecuentes Náuseas, vómito
Frecuencia no conocida Constipación
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Frecuentes Dermatitis alérgica
Frecuencia no conocida Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy Frecuentes Rigidez muscular (que también puede involucrar los músculos
torácicos)
Trastornos generales y del sitio de administración
Poco frecuentes Hipotermia, resfriado
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Frecuentes Confusión posoperatoria
Poco frecuentes Complicación anestésica neurológica

Sobredosis:

Signos y Síntomas

Una sobredosis de fentanilo se manifiesta así mismo como una extensión de sus acciones farmacológicas. Puede ocurrir depresión respiratoria que puede variar en severidad desde bradipnea a apnea.

Tratamiento

En presencia de hipoventilación o apnea, se debe administrar oxígeno y la respiración debe ser asistida o controlada según lo indicado. Se debe usar un antagonista específico opoide, según lo indicado, para controlar la depresión respiratoria. Esto no excluye el uso de contramedidas más inmediatas. La depresión respiratoria puede prolongarse más que el efecto del antagonista; por lo tanto, pueden requerirse dosis adicionales de este último.

Si la depresión respiratoria está asociada con rigidez muscular, se podría requerir un agente bloqueador neuromuscular de administración intravenosa para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser cuidadosamente observado; se debe mantener el calor corporal y la ingesta adecuada de líquidos. Si la hipotensión es severa o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia, y si está presente, se debe controlar con la administración parenteral adecuada de líquidos.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Norma Farmacológica 19.2.0.0.N10

**3.4.6. META-IODOBENZYL GUANIDINE
THERACAPSODIUM IODIDE (131I)
SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP**

Expediente : 19903917 / 19902059 / 19902937
Radicado : 20191110197
Fecha : 11/06/2019
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.10, en el sentido de informar de forma expresa que a los productos en clasificación radiofármacos, como es el caso de META-IODOBENZYL GUANIDINE con expediente 19903917, THERACAPSODIUM IODIDE (131I) con expediente 19902059 y SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP con expediente 19902937, **no les aplica** el concepto para MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS (MCI) establecido en el numeral 3.2.10 del Acta No. 02 de 2017 por cuanto corresponden a grupos terapéuticos diferentes, como lo expresa el código ATC (código ATC para medio de contraste yodados: V08AA, código ATC para productos radiofarmacéuticos para diagnóstico: V09, código ATC para producto radiofarmacéuticos terapéuticos: V10).

Los productos META-IODOBENZYL GUANIDINE, THERACAPSODIUM IODIDE (131I), SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP han sido llamados a revisión de oficio en el supuesto de que estos radiofármacos fuesen medios de contraste yodados.

Por favor tener en cuenta que a estos productos no les aplica la comunicación de la Autoridad Health Canada con número de identificación RA-63086, ni la comunicación de seguridad de la FDA de fecha 17 de noviembre de 2015, sobre los cuales se basa el concepto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.10.

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

3.4.7. AGUA ESTÉRIL

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191091592
Fecha : 16/05/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, emita concepto respecto a la unificación de agua estéril.

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. 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. 20 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:
 - 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

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, 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, hipoglicemia), 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 Zal diar® 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.

3.4.9. 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 Antineoplásico y No es un Citostático”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

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

3.4.10. TRAMADOL

Radicado : 20191084002
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a que propone que las contraindicaciones, precauciones y advertencias queden de la siguiente manera:

1. Tramadol en diferentes formas farmacéuticas

Productos Grünenthal: Tramal inyectable® 50mg, Tramal inyectable® 100mg, Tramal® gotas, Tramal® inyectable, Tramal® Long 50mg, Tramal® Long 100mg, Adolonta® 100mg, Adolonta® 150mg, Adolonta® 200mg

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

Tramal® está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- **Clonus espontáneo**
- **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,**
- **Temblor e hiperreflexia**
- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal

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

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Tramal® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Las tabletas de liberación prolongada TRAMAL® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tramal® gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las gotas orales TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

2. Tramadol en combinación con diclofenaco

Productos Grünenthal: Adorlan® tabletas, Adorlan® forte

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- en pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- en pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- en pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

- **El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**
 - **Clonus espontáneo**
 - **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis**
 - **Temblor e hiperreflexia**

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**
-

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- **El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal**
- **El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad**
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
- Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
- Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
- Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
- Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
- El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
- Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
- La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
- En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
- El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
 - o trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
 - o lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;
- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

Se aclara que la información solicitada, corresponde exactamente a los textos autorizados previamente en el llamado a revisión de oficio del año 2015 y mediante los cuales se descartó medida sanitaria para los productos con principio activo Tramadol de nuestra compañía.

Adicionalmente, el texto requerido en el llamado a revisión de oficio del año 2018, para el cual el texto fue aprobado mediante oficio del grupo de farmacovigilancia, se incluyó subrayado en el texto para una mejor referencia.

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

3.4.11. NIMESULIDA

Radicado : 20191069864 / 20191069883
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Momenta Farmacéutica / Eurofarma

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

- Dar claridad acerca del concepto emitido en Acta No. 02 de 2019, numeral 3.7.6, referente al retiro del principio activo Nimesulida de la Norma Farmacológica y el alcance que tiene frente al llamado a revisión de oficio decretado en Acta de la Comisión Revisora No. 02 de 2017, numeral 3.2.9
- Determinar que los procesos de llamado a revisión de oficio no son suspendidos por la decisión tomada en Acta 02 de 2019, numeral 3.7.6 que los mismos deberán continuar hasta que la Administración Sanitaria Invima haya estudiado las respuestas dadas por el titular Momenta Farmacéutica para cada uno de los registros sanitario y como autoridad emita una decisión la cual deberá ser notificada en debida forma
- Determinar que mientras se surten los procesos de llamado a revisión de oficio y sea emitida una decisión por parte de la autoridad sanitaria Invima y notificada en debida forma al interesado, los medicamentos que contienen nimesulida no sean retirados del mercado

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Que la autoridad sanitaria Invima estudie y analice la documentación que se aportó en cada una de las respuestas ha llamado a revisión de oficio, que pretenden demostrar la seguridad y utilidad del producto y que de su valoración sea expedida una decisión en la que conste dicha valoración para que como decisión que se tome, “cumpla” con la obligación de ser “motivada”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.4.12. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 µg TABLETAS

Expediente : 19974623
Radicado : 20181072080 / 20191028697
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos contemplar la posibilidad de que el estudio de Protocolo de Bioequivalencia para el producto Levotiroxina sódica 100 µg tabletas, aun siendo una molécula de índice estrecho terapéutico se evalúe con rangos de aceptación de 80.0-125.0%

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

Siendo las 16:00 del día 30 de Agosto de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria y extraordinaria.

Acta No. 20 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

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

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 20 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018