



La salud
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 25**

SESIÓN ORDINARIA

25 Y 28 DE OCTUBRE DE 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**
 - 3.1.13 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 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos
Gicel Karina López González

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 24 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO 81 mg + ESOMEPRAZOL 20 mg

Expediente : 20167612
Radicado : 20191150987
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 81 mg de Ácido Acetil Salicílico + 20 mg de Esomeprazol

Forma farmacéutica: Cápsulas con minitabletas

Indicaciones:

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en pacientes en riesgo de desarrollar úlcera péptica secundaria al uso crónico de ácido acetil-salicílico

Contraindicaciones:

No debe administrarse en pacientes que se encuentren en tratamiento con clopidogrel. El metabolismo del clopidogrel a su metabolito activo se encuentra disminuido por el uso concomitante de IBPs secundario a interferencia con la actividad del CYP2C19

No se administre durante el embarazo o la lactancia. Contraindicado en menores de 18 años.

Ácido acetil-salicílico: Hipersensibilidad al ácido acetil-salicílico u otros salicilatos o AINEs o a cualquier otro componente del producto. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico; úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). Insuficiencia hepática severa. Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil-salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensión, taquicardia y vómito). Tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Historia de asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas después de tomar ASA u otros AINEs.

Esomeprazol: Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula; posibilidad de úlcera de origen maligno.

Precauciones y advertencias:

Este producto no debe ser utilizado como dosis inicial de ácido acetil-salicílico durante el inicio de un síndrome coronario agudo, infarto agudo del miocardio o antes de una intervención coronaria percutánea.

- Aún en dosis bajas el ácido acetil-salicílico disminuye la agregación plaquetaria incrementando el riesgo de sangrados.
- El uso de ácido acetil-salicílico se ha asociado a incremento del riesgo de reacciones adversas gastrointestinales como inflamación, ulceración y hemorragia y perforación de la mucosa del tracto gastrointestinal alto.
- Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento.
- El uso de IBP ha sido asociado a un riesgo elevado de fracturas de cadera o columna relacionadas con osteoporosis.
- El uso de IBR ha sido asociado con un riesgo de desarrollar Lupus eritematoso cutáneo o sistémico.
- La absorción de Vitamina B12 puede verse afectada por el uso concomitante de IBPs secundario a la hipoclorhidria.
- El ácido acetil-salicílico incrementa el tiempo de sangría pudiendo conducir a trastornos hemorrágicos, especialmente en pacientes hemofílicos, con déficit de Vitamina K o trastornos hepáticos.
- Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes en adultos ($\geq 2\%$) son: Gastritis, náusea, diarrea, pólipos gástricos y dolor cardiaco no torácico.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas reportadas en estudios clínicos en los que se ha combinado ASA + un IBP son:

- Fácil aparición de sangrado o equimosis
- Cansancio inusual
- Signos de problemas renales (por ejemplo, cambios en el volumen de orina).
- Signos de problemas hepáticos (por ejemplo, náuseas/vómitos persistentes, falta de apetito, color amarillento en ojos/piel, orina oscura)
- Síntomas de niveles bajos de magnesio en la sangre (por ejemplo, espasmos musculares persistentes, ritmo cardíaco acelerado/lento/irregular, convulsiones)

Signos de lupus (por ejemplo, erupción cutánea en la nariz y en las mejillas, aparición o agravación de dolor en las articulaciones)

En raras ocasiones, este medicamento puede causar hemorragias estomacales o intestinales graves (raras veces mortales). Si se detecta alguno de los siguientes efectos secundarios poco probables pero graves, debe suspenderse el medicamento y consultar inmediatamente al médico:

- dolor estomacal/abdominal persistente
- heces negras
- vómito con aspecto de café molido

Rara vez, este medicamento puede causar una afección intestinal grave (diarrea por *Clostridium difficile*) causada por un tipo de bacteria. Si se detecta alguno de los siguientes efectos secundarios poco probables pero graves, debe suspenderse el medicamento y consultar inmediatamente al médico:

- diarrea persistente
- dolores/calambres abdominales o estomacales
- fiebre
- sangre/mucosidad en las heces

En raras ocasiones, los inhibidores de la bomba de protones (como esomeprazol) han causado una deficiencia de la vitamina B-12. El riesgo aumenta si se toman todos los días durante un período prolongado (3 años o más). Se debe informar al médico si se presentan síntomas de una deficiencia de la vitamina B-12 (por ejemplo, debilidad inusual, lengua adolorida o entumecimiento/hormigueo de manos/pies).

Rara vez ocurre una reacción alérgica muy grave a este medicamento. Si se detecta alguno de los siguientes efectos secundarios debe suspenderse el medicamento y consultar inmediatamente al médico:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Erupción cutánea
- Prurito/inflamación (especialmente en la cara/lengua/garganta)
- Mareos intensos
- Dificultad para respirar

Interacciones:

Los efectos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre los medicamentos antirretrovirales son variables:

- Disminución de la exposición a algunos antirretrovirales (rilpivirine – atazanavir – nelfinavir) por lo que podría reducir el efecto antiviral y desencadenar resistencia.
- Incremento de la exposición de saquinavir con posible incremento de los efectos tóxicos.
- Heparina y Warfarina: Incremento del INR y del Tiempo de Protrombina cuando se administra concomitantemente alguno de estos anticoagulantes con IBP, pudiendo conducir a hemorragias severas.
- Metotrexate: el uso concomitante con IBP puede incrementar los niveles séricos de metotrexate o de su metabolito hidroximetotrexate, incrementando sus efectos tóxicos.
- Clopidogrel: El uso concomitante con IBP resulta en disminución de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, conduciendo a reducción de la inhibición plaquetaria. Debe evitarse el uso concomitante de IBPs con Clopidogrel.
- Cilostazol: El uso concomitante con IBP resulta en posible incremento de la exposición a uno de los metabolitos activos, con incremento de sus efectos farmacológicos.
- Citalopram: El uso concomitante con IBP resulta en incremento del riesgo de prolongación del QT.
- Fenitoina: el ácido acetil-salicílico puede desplazar las uniones proteicas de la fenitoina conduciendo a disminución de la concentración total de fenitoina.
- Diazepam: Posible incremento de la exposición a diazepam.
- Digoxina: potencial incremento de la exposición cuando se administra con IBP.
- Medicamentos que se absorben dependiendo del pH gástrico (sales de hierro, erlotinib, dasatinib, nilotinib, micofenolato, ketoconazol, itraconazol): Disminución de la absorción y exposición a estos compuestos, con posible disminución de sus efectos farmacológicos cuando se administran concomitantemente con IBP.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Tacrolimus: cuando se administra concomitantemente con IBP pueden incrementarse los niveles séricos.

-Inhibidores de la ECA y Betabloqueadores: Posible disminución del efecto antihipertensivo secundario al uso concomitante con ácido acetil-salicílico.

-Diuréticos: Posible disminución del efecto diurético secundario al uso concomitante con ácido acetil-salicílico.

-AINEs: potencialización de los efectos adversos gastrointestinales de los AINEs por el uso concomitante con ácido acetil-salicílico.

-Antidiabéticos orales: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede incrementar los efectos hipoglucemiantes.

-Acetazolamida: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede incrementar los niveles séricos incrementando la toxicidad.

-Probenecid: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico disminuye la acción uricosúrica.

-Ácido valproico: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede desplazar las uniones proteicas del ácido valproico conduciendo a un incremento de los niveles séricos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años

Dosificación:

1. Una (1) cápsula al día, preferiblemente antes del desayuno o al menos una hora antes de alguno de los alimentos.
2. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar ni sacar su contenido para triturar o disolver

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 16 de 2010 SEMPB, numeral 3.1.7.3., según el cuál se niega esta asociación por cuanto: “los pacientes que requieran protección gastroduodenal, ésta debe ser en forma individualizada para cada caso, y establecerlo de rutina (para los pacientes de riesgo de desarrollar úlcera gastroduodenal) es agregar un costo innecesario al medicamento y enmascarar posibles patologías gastrointestinales. Agregar un medicamento a un paciente para evitar reacciones adversas de otro, es una terapia que en la mayoría de los casos es irracional y sin justificación lógica, máxime cuando el medicamento adicionado ejerce efectos sistémicos como es el caso del esomeprazol.

Adicionalmente, muchos de los pacientes que reciben terapia con ASA para el caso presente, son polimedicados y algunos de los medicamentos que reciben pueden tener interacciones adversas con los inhibidores de la bomba de protones, lo que podría poner en riesgo el tratamiento de la patología de base (cardio o cerebrovascular)”. La Sala le solicita al interesado información clínica adicional que controvierta lo expresado.

**3.1.4.2. ETORICOXIB 120 mg + HIDROCODONA 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETORICOXIB 30 mg + HIDROCODONA 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20167659
Radicado : 20191151531
Fecha : 08/08/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 120 mg de Etoricoxib + 5 mg de Hidrocodona
- Cada tableta contiene 30 mg de Etoricoxib + 5 mg de Hidrocodona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes.

- Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Trauma craneoencefálico.
- Condiciones abdominales agudas.
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Etoricoxib: Advertencias:

Efectos gastrointestinales

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas).

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

Efectos cardiovasculares.

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

Efectos renales:

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales. No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

En caso se desarrollar signos o síntomas de alergia se deberá suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.

Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible y hacer monitorización continua de su estado general.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.

En pacientes con enfermedad renal o hepática se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia sobre estos órganos.

El riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en plasma.

Hidrocodona suprime el reflejo de la tos por lo que debe administrarse con precaución en postoperatorios de pacientes con enfermedad pulmonar.

Hidrocodona puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar estas actividades mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento.

Los pacientes consumiendo narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar mayor depresión del SNC. Cuando se contempla terapia combinada la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona tiene potencial carcinogénico, mutagénico o sobre la fertilidad.

Bebés que nacieron de madres que habían consumido opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria aumentada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.

La administración de este producto a la gestante poco antes del parto puede conducir a depresión respiratoria en el neonato.

En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo.

Hidrocodona puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio produciendo respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentar en presencia de trauma craneoencefálico o incremento preexistente de la presión intracraneal.

Su efecto puede enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada puesto que puede generar mal uso y/o abuso. Los pacientes deben consumir el medicamento solamente según la prescripción médica. Evitar su uso en pacientes con tendencia adictiva.

Reacciones adversas:

Etoricoxib:

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
-------------------------------------	---------------------	-----------------------------

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad \ddagger β	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock \ddagger	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones \ddagger	Poco frecuentes
	confusión \ddagger , inquietud \ddagger	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia \ddagger	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia \ddagger , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho \ddagger , infarto de miocardio \S	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	rubefacción, accidente cerebrovascular§, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva‡, vasculitis‡	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo‡	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del	Poco frecuentes
	intestino irritable, pancreatitis‡	
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis‡	Raras
	insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras‡
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson‡, necrolisis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡	Raras‡
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal‡	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

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

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

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

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



Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos reportados asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria.
- Sistema respiratorio: Depresión respiratoria.
- Sentidos especiales: pérdida permanente de la audición.

Dermatológicas: sarpullido, prurito

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

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

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

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

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

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo). 7 de 19 Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

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

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina. Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo. **Ketoconazol:** ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%). **Voriconazol y Miconazol:** la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados. **Rifampicina:** la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan. **Antiácidos:** los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la administración concomitante con otros depresores del sistema nervioso central: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos. Se encuentran amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifeno, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.

De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de Hidrocodona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años.
1 tableta al día

Condición de venta: Venta con Fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no presenta estudios que soporten la asociación solicitada. La Sala no tiene dudas sobre la eficacia analgésica de los dos principios activos en el manejo del dolor, ni de la importancia de la analgesia multimodal. Así mismo, la Sala recuerda que diversos estudios han relacionado el incremento de problemas de adicción a opioides con la prescripción de los mismos, por lo que es necesario tomar todas las medidas posibles para mejorar su utilización.

Adicionalmente, no parece conveniente tener asociaciones a dosis fija de principios activos que incluyan alguno que requiera ajustes individualizados de la posología, así sucede con los opioides en el manejo del dolor, especialmente si es para uso crónico.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario recordar que la ventaja de las asociaciones a dosis fija radica en su potencial de mejorar la adherencia, lo que no es una preocupación en el manejo del dolor agudo, como está incluido en la indicación solicitada.

La Sala considera inconveniente emitir recomendaciones de aprobación con base en extrapolaciones sobre eficacia y seguridad de los grupos farmacológicos por separado. Si bien es cierto que en normas farmacológicas están incluidas asociaciones de AINE con opioide, es necesario soportar cada asociación con estudios específicos que demuestren eficacia y seguridad, y cuyo balance eficacia/seguridad sea favorable.

Adicionalmente, las presentaciones y dosis propuestas no tienen en cuenta las pautas de diferente frecuencia de administración recomendadas para los dos principios activos, ni la alerta surgida en otra agencia reguladora en relación con limitación de dosis a 60 mg al día de etoricoxib por problemas de seguridad. El mismo interesado argumenta que en dolor moderado a severo se usan las asociaciones para disminuir eventos adversos con menor dosis y tiempo de empleo, sin embargo, una de las presentaciones que propone contiene la concentración más alta de etoricoxib aceptada en la norma farmacológica 5.2.0.0.N10 (60, 90, 120 mg) para uso individual como antiinflamatorio, lo que resulta contradictorio en esta solicitud.

3.1.4.3. CANNACTI

Expediente : 20167793
Radicado : 20191153321
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Laboratorios Incobra S.A.

Composición:

Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L.

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante en el manejo del dolor neuropático que no ha respondido de forma adecuada a otras terapias farmacológicas instauradas para el manejo de esta patología.

Contraindicaciones:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso. No se recomienda el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, ilusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Cannacti contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con CANNACTI. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Mujeres en edad fértil

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos altamente efectivos mientras toman Cannacti. Actualmente se desconoce si puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben usar un método anticonceptivo adicional durante la terapia y durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Cannacti.

La interrupción brusca del tratamiento con Cannacti a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Cannacti.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En vista de esto, se recomienda a los pacientes que observan molestias o ulceraciones en el sitio de aplicación del medicamento que varíen el sitio de aplicación dentro de la boca y no deben continuar rociando sobre la membrana mucosa inflamada o adolorida. La inspección regular de la mucosa oral también se recomienda en la administración a largo plazo. Si se observan lesiones o dolor persistente, se debe interrumpir la medicación hasta que se produzca una resolución completa.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Cannacti en el país de destino.

Precauciones y advertencias:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

No se recomienda el uso de Cannacti en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Cannacti. No se recomienda el uso de Cannacti en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Cannacti en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Cannacti ®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Cannacti.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Cannacti y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Cannacti y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de Cannacti dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de Cannacti pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Cannacti contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Cannacti sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Cannacti. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Cannacti.

La interrupción brusca del tratamiento con Cannacti a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Cannacti.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Cannacti en el país de destino.

Embarazo y lactancia: Cannacti no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Cannacti/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Cannacti está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas:

En el programa clínico con Cannacti se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con CANNACTI®, a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes de $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Infecciones e infestaciones		Faringitis	

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico		alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares	visión borrosa		

Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
-------------------------------------	---------

Acta No. 25 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		palpitaciones, taquicardia	
Trastornos vasculares		hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		irritación de garganta	
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Interacciones:

Se observó que es un inhibidor reversible de CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que probablemente se lograrán clínicamente. Las investigaciones in vitro también demostraron que tenía el potencial de inhibición dependiente del tiempo del CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Se espera que la velocidad de inactivación de la enzima CYP3A4 sea rápida.

La administración conjunta con otros sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de la concentración plasmática del fármaco concomitante. Se recomienda una revisión del régimen de dosificación de dicha medicación.

Datos del estudio de inducción de CYP in vitro indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD que surgen de las dosis clínicas, podrían ser suficientes para causar la inducción de CYP1A2, 2B6 y CYP3A4 a nivel de ARNm. La coadministración con otros fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas del citocromo P-450 puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de estos otros fármacos, como las cumarinas, las estatinas, los bloqueadores beta y los corticosteroides. Cuando se coadministran sustratos sensibles de CYP, se recomienda revisar su régimen de dosificación.

Enzimas UGT

En un estudio in vitro, se descubrió que inhibe las enzimas UGT1G9 y UGT2B7 en concentraciones que podrían lograrse en lo clínico. Se debe tener cuidado al prescribir con medicamentos concomitantes que se metabolizan únicamente por ambos o cualquiera de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos UGT (por ejemplo, Propofol y ciertos antivirales). Los pacientes con trastornos genéticos de la glucuronidación (por ejemplo, la enfermedad de Gilbert) pueden mostrar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina y deben tratarse con precaución cuando se coadministra Cannacti.

Posibilidad de que se vea afectado por otros medicamentos

Los dos componentes principales de Cannacti., delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P-450. Inhibición de la enzima citocromo P-450

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Cannacti., podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

El tratamiento concomitante de Cannacti (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento en la C_{max} media de THC del 22% y una AUC media del 32%. La exposición al metabolito 11-OH-THC también aumentó aproximadamente 2.1 veces y 2.5 veces para la C_{max} y el AUC respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su metabolismo posterior. La C_{max} de CBD también aumentó aproximadamente el 40%, pero no hubo un cambio significativo en el AUC. Tampoco se observó ningún cambio significativo en la exposición al 7-OH-CBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante menor del CBD, se observó un 6-OH CBD (hasta 2,2 veces según la C_{max} y el AUC). La relevancia clínica de esta interacción fármaco-fármaco no se comprende completamente, sin embargo, se debe tener cuidado al administrar Cannacti con inhibidores potentes del CYP2C9, ya que puede provocar un aumento de la exposición al THC, al CBD y a sus metabolitos.

Inducción de la enzima citocromo P-450

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{máx.} y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). Si se considera necesario, se recomienda una titulación cuidadosa, especialmente en las dos semanas posteriores a la detención del inductor.

General

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos mio-relajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Cannacti, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Cannacti con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas. Cannacti puede interactuar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Cannacti.

Especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Cannacti. Podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Anticonceptivos hormonales

Se ha observado que Cannacti induce enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores in vitro.

Cannacti puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deberían agregar un segundo método de barrera adicional.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cannacti sólo debe utilizarse por vía bucal.

Cannacti está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Cannacti debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante pueden requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 4pm y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos.

La respuesta del paciente debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Población Pediátrica

No se recomienda el su uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en niños y adolescentes con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central y sus resultados con respecto a la eficacia fueron negativos. Los datos se describen en la sección 5.1.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

No se dispone de datos con dosis múltiples en sujetos con insuficiencia hepática. Puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin ningún ajuste de dosis. No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de información sobre la posibilidad de acumulación de THC y CBD con dosis crónicas.

No hay estudios en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en estas subpoblaciones, los efectos pueden ser exagerados o prolongados. Se recomienda la evaluación clínica frecuente por parte de un médico en estas poblaciones 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 20191153321
- Información para Prescribir allegada mediante radiado 20191153321

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L.

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (em) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, respecto a la indicación en el manejo del dolor neuropático la Sala Especializada de Medicamentos requiere se envíen estudios adicionales con mayor casuística, a más largo plazo, puesto que lo allegado corresponde a ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con resultados heterogéneos en el balance beneficio riesgo, en general las revisiones sistemáticas concluyen que la evidencia es débil en favor de un pequeño beneficio de relevancia clínica incierta y existen dudas sobre la seguridad especialmente en el largo plazo.

Contraindicaciones:

CANNACTI está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en periodo de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y Advertencias:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

No se recomienda el uso de CANNACTI® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de CANNACTI®. No se recomienda el uso de CANNACTI® en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de CANNACTI® en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con CANNACTI®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con CANNACTI®.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de CANNACTI® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con CANNACTI® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de CANNACTI® dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de CANNACTI® pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

CANNACTI® contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de CANNACTI® sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con CANNACTI®. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de CANNACTI®.

La interrupción brusca del tratamiento con CANNACTI a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de “intoxicación” notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a CANNACTI®.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a CANNACTI® en el país de destino.

Embarazo y lactancia: CANNACTI® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que CANNACTI/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. CANNACTI está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el programa clínico con CANNACTI® se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con CANNACTI®, a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes de ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a < 1/100
Infecciones e infestaciones			Faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida,
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Interacciones:

Los dos componentes principales de CANNACTI, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀*

La acción inhibitoria in vitro de CANNACTI sobre los principales enzimas CYP450, CYP3A4 y CYP2C19 tiene lugar a concentraciones substancialmente superiores respecto a las máximas observadas en los ensayos clínicos. No se prevé riesgo de interacciones con el sustrato de CYP3A4.

En un estudio in vitro con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P₄₅₀ para las enzimas



CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 μ M (314 ng/ml).

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con CANNACTI, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobre todo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con CANNACTI[®], debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante CANNACTI[®] con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

CANNACTI[®] puede interactuar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de CANNACTI[®], especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con CANNACTI[®] podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de CANNACTI debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico:

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. CANNACTI sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a CANNACTI debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños o adolescente:

No se recomienda el uso de CANNACTI en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos:

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de

Acta No. 25 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

seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa:

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de CANNACTI pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Control especial

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado 20191153321 y la IPP allegada mediante radicado 20191153321 al presente concepto.

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

3.1.4.4. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509

Radicado : 20181253812 / 20191107565

Fecha : 07/06/2019

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

Composición:

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

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

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

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

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

Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.4.5. EUTEBROL DUO

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

Acta No. 25 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 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:

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

Insuficiencia renal:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 esteroideos (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

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

Afecciones genitourinarias:

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:

Hipertensión, hipotensión.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clorhidrato de Donepezilo:

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

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

Organismo en su totalidad:

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

Sistema Cardiovascular:

Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:

Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:

Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:

Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

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

Piel y anexos:

Eczema.

Sistema urogenital:

Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

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

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

Acta No. 25 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

3.1.5.1. DEFEROL CBG 14000 UI

Expediente : 20158854
Radicado : 20191031457 / 20191146183
Fecha : 31/07/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 14000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Tratamiento de deficiencias de Vitamina D

Contraindicaciones:

Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías: como arritmia cardíaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

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

Reacciones adversas:

Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 cápsula blanda semanal o quincenal, según el requerimiento del paciente y del criterio del médico.

El tratamiento es por un tiempo limitado mientras se supera la deficiencia, por cuanto la administración de vitaminas no reemplaza una dieta adecuada.

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. 2019008463 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.5.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

Composición: Cada cápsula contiene 14000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de deficiencias de Vitamina D

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colesteciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxisilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colesteciferol.

Insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías: como arritmia cardíaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

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

Reacciones adversas:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

<u>Estado</u>	<u>Nivel serico de vitamina D</u>
---------------	-----------------------------------

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suficiencia normal	>30 ng/ml
Insuficiencia	20-30 ng/ml
Deficiencia	<20 ng/ml
Alto riesgo de osteomalasia y raquitismo	<10 ng/ml

Estado	Dosis
Insuficiencia	1000-2000 UI/día Adultos: 1 cápsula blanda quincenal o semanal, según el requerimiento del paciente y del criterio del médico.
Deficiencia	2000-6000 UI/día Adultos: 1 a 3 cápsulas blandas semanales, según el requerimiento del paciente y del criterio del médico.

El tratamiento es por tiempo limitado, mientras se supera la deficiencia, por cuanto la administración de vitaminas no reemplaza una dieta adecuada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

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

3.1.5.2. AMILMETACRESOL 0.6MG + ALCOHOL 2,4 DICLOROBENCÍLICO 1.2MG, TABLETAS DE DISOLUCIÓN BUCAL

Expediente : 20165895
Radicado : 20191126513
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 0.6 mg de Amilmetacresol + 1.2 mg de Alcohol 2,4 Diclorobencílico

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Indicaciones:
Antiséptico, proporciona alivio para irritaciones y dolores de garganta.

Acta No. 25 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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes. No se recomienda para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando.

Precauciones y advertencias:

Los niños pequeños pueden ahogarse con las tabletas, mantenga fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar si usted es diabético (ya que las tabletas contienen sacarosa) o tiene alergia a alguno de los ingredientes. Si usted presenta fiebre alta, dolor de garganta intenso o dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico antes de su uso.

Reacciones adversas: No aplica

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Disuelva una tableta lentamente en la boca cada 2-3 horas según sea necesario. No tome más de 12 tabletas en 24 horas. Consulte a su médico si los síntomas persisten.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191126513

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

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

Expediente : 20159151
Radicado : 20191035974
Fecha : 28/02/2019

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : 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.

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.

Acta No. 25 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





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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. · Si la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 hidrocloreuro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se 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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común:	>1/10
Común:	>1/100, <1/10
No común:	>1/1000, <1/100
Raro:	>1/10 000, <1/1000
Muy raro:	<1/10 000

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

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

Trastornos cardiacos

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

Raros: bradicardia

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

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

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

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

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

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

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

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

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

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

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

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

Acta No. 25 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 las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

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

Trastornos vasculares:

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

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

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

- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 - Hipertonia y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol 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:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Niños:

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

Pacientes geriátricos:

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

Método de Administración:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 25 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 siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

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

3.1.5.4. RYTMONORM SR

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de 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.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

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

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Sistema sanguíneo y linfático:

Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

Cardíaco:

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

Oído y laberinto:

Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

Ojo:

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

Gastrointestinal:

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

Desordenes generales:

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

Hepatobiliar: Hepatomegalia:

Hallasgos ocasionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

Interacciones:

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

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

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

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

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

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un aumento en el AUC y la C_{max} de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la Cmax de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la Cmax de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.

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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

Expediente : 20124610
Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 /
20191088398
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:
Antianginoso

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones:

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 25 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





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

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

**3.1.5.6. NITYR COMPRIMIDOS 2MG
NITYR COMPRIMIDOS 5MG
NITYR COMPRIMIDOS 10MG**

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907 / 20181187708 / 20191095175
Fecha : 21/05/2019
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S

Composición:

- Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratósicas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:
 - En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.
Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir Inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.
 - Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
 - Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enanema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019014723 con el fin de revocar el artículo tercero y cuarto de la resolución mencionada anteriormente, y en consecuencia:

1. Conceder la aprobación de los perfiles de disolución comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg y NITYR COMPRIMIDOS 5 mg.
2. Inclusión en normas farmacológicas a Nitisinona 2 mg y Nitisinona 5 mg
3. Aprobar la información farmacológica contenida en el inserto e información para prescribir de los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg, NITYR COMPRIMIDOS 5 mg y NITYR COMPRIMIDOS 10 mg.

Esto con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. FLORINEF-L

Expediente : 20166818
Radicado : 20191138789
Fecha : 22/07/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S.

Composición: Cada Tableta contiene 50 mcg de Fludrocortisona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Terapia farmacológica:

- Síndrome de hipotensión constitucional (esencial) / hipotensión ortostática.
- Hipotensión ortostática en la neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de reemplazo en:

- Enfermedad de Addison
- Síndrome adrenogenital con pérdida de sal

Contraindicaciones:

- Todas las enfermedades que incluyan o predispongan a edemas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, nefrosis).
- Hipertensión.
- Esclerosis cerebral avanzada.
- Choque hipovolémico, hipotensión debida a enfermedades orgánicas del corazón o hipocalemia
- Úlcera péptica.
- Infecciones por hongos.
- Osteoporosis grave.
- Psicosis.
- Diabetes mellitus.
- Tuberculosis activa, a menos que se estén usando drogas como quimioterapia.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento a largo plazo con Fludrocortisona requiere el monitoreo médico regular, especialmente el monitoreo de la presión sanguínea y de los niveles de electrolitos. Puede requerirse una restricción en la dieta de sal y un suplemento de potasio

Reacciones adversas:

A continuación se mencionan las reacciones adversas siguiendo el sistema de clasificación MedDRA por órganos afectados.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Cefalea.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

- Incremento de peso.
- Edemas debidos a la retención de sodio y agua (que desaparecen en la mayoría de los casos al continuar el tratamiento con dosis más bajas).
- Pérdida de potasio.

Trastornos vasculares:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipertensión.

Trastornos oculares:

- Visión borrosa

Interacciones:

- Inhibidores de la prostaglandina: posible intensificación del efecto hipertensivo (posiblemente un efecto deseado del tratamiento).
- Saluréticos, glucósidos digitálicos, laxantes: el uso simultáneo puede producir un incremento de la excreción de potasio.
- Agentes antiulcerosos que contengan ácido glicirricínico: puede producir una intensificación de los efectos mineralocorticoides como retención de agua y sodio, edemas, hipopotasemia e hipertensión.
- Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis óptima de Fludrocortisona en todas las edades e indicaciones no puede determinarse de manera precisa debido a la alta variabilidad individual en las necesidades de suplencia hormonal y la alta dependencia de los estados de crecimiento y desarrollo, la actividad física y condiciones ambientales tales como temperatura y humedad.

El tratamiento farmacológico con Fludrocortisona incluye tres modos:

Titulación
Mantenimiento
Ajuste.

En la titulación la dosis debe ser individualizada y la magnitud óptima se encuentra por titulación contra la respuesta clinicobiológica (tensión arterial, hipotensión ortostática, náusea, edema, hipercalemia y renina plasmática).

La titulación se inicia con la dosis más baja (50 mcg), evitando la subdosificación (evidenciada por depleción del volumen intravascular debido a la pérdida de sodio en orina y la



hipercalcemia) y la sobredosificación (hipertensión, edema e hipocalcemia). Se considera la presentación de 50mcg en tabletas la más adecuada para efectuar el período de titulación por ser la dosis más baja y por permitir con estos pequeños incrementos obtener con la máxima sensibilidad la dosis óptima de mantenimiento.

La presentación de Fludrocortisona en tabletas de 50mcg resulta mas adecuada que la existente de 100mg para administrar la dosis de mantenimiento, como se se muestra a continuación. La dosis óptima de reemplazo con fludrocortisona en pacientes (adultos) con Enfermedad de Addison no es conocida. Se ha sugerido desde 50-100 mcg/d para reemplazar la producción de aldosterona, hasta dosis de 300 mcg/día, administrada una vez al día.

En Inglaterra un estudio nacional encontró que 72% de los pacientes reciben fludrocortisona a dosis promedio de 125mcg (10-500 mcg/día)^[11]. En pediatría la fludrocortisona se administra por via oral una vez al dia en adolescentes y dos veces al dia en niños en dosis desde 50 hasta 200 mcg/dia

El paciente debe ser educado en el ajuste de la terapia de reemplazo con Fludrocortisona para asegurar el control del tratamiento y evitar la ocurrencia de crisis Addisonianas. El médico o el paciente deberán ajustar la dosis de Fludrocortisona.

Periodicamente durante el crecimiento y desarrollo.

Cuando se cambia de glucocorticoides con baja actividad mineralocorticoide a hidrocortisona.

Cuando se usan concomitantemente diuréticos, antihipertensivos o electrolitos.

En hipertensión arterial.

En el tercer trimestre del embarazo.

En climas tropicales (cálidos y con alta humedad que facilitan la sudoración).

En situaciones de alta actividad física.

En dietas con alto consumo de sal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

- **Evaluación farmacológica de la nueva concentración**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada Tableta contiene 50 mcg de Fludrocortisona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Terapia farmacológica:

- Síndrome de hipotensión constitucional (esencial) / hipotensión ortostática.
- Hipotensión ortostática en la neuropatía autonómica (hipotensión ortostática neurogénica).

Terapia de reemplazo en:

- Enfermedad de Addison
- Síndrome adrenogenital con pérdida de sal

Contraindicaciones:

- Todas las enfermedades que incluyan o predispongan a edemas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, nefrosis).
- Hipertensión.
- Esclerosis cerebral avanzada.
- Choque hipovolémico, hipotensión debida a enfermedades orgánicas del corazón o hipocalcemia
- Úlcera péptica.
- Infecciones por hongos.
- Osteoporosis grave.
- Psicosis.
- Diabetes mellitus.
- Tuberculosis activa, a menos que se estén usando drogas como quimioterapia.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento a largo plazo con Fludrocortisona requiere el monitoreo médico regular, especialmente el monitoreo de la presión sanguínea y de los niveles de electrolitos. Puede requerirse una restricción en la dieta de sal y un suplemento de potasio

Se han reportado con los corticoesteroides (de uso sistémico e incluso tópico) alteraciones visuales debidas a enfermedades como cataratas, glaucoma o corioretinopatía

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

A continuación se mencionan las reacciones adversas siguiendo el sistema de clasificación MedDRA por órganos afectados.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Cefalea.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

- Incremento de peso.

- Edemas debidos a la retención de sodio y agua (que desaparecen en la mayoría de los casos al continuar el tratamiento con dosis más bajas).

- Pérdida de potasio.

Trastornos vasculares:

- Hipertensión.

Trastornos oculares:

- Visión borrosa

Interacciones:

- **Inhibidores de la prostaglandina:** posible intensificación del efecto hipertensivo (posiblemente un efecto deseado del tratamiento).
- **Saluréticos, glucósidos digitálicos, laxantes:** el uso simultáneo puede producir un incremento de la excreción de potasio.
- **Agentes antiulcerosos que contengan ácido glicirricínico:** puede producir una intensificación de los efectos mineralocorticoides como retención de agua y sodio, edemas, hipopotasemia e hipertensión.
- **Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.**

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis óptima de Fludrocortisona en todas las edades e indicaciones no puede determinarse de manera precisa debido a la alta variabilidad individual en las necesidades de suplencia hormonal y la alta dependencia de los estados de crecimiento y desarrollo, la actividad física y condiciones ambientales tales como temperatura y humedad.

El tratamiento farmacológico con Fludrocortisona incluye tres modos:

Titulación
Mantenimiento
Ajuste.

En la titulación la dosis debe ser individualizada y la magnitud óptima se encuentra por titulación contra la respuesta clinicobiológica (tensión arterial, hipotensión ortostática, náusea, edema, hipercalemia y renina plasmática).

La titulación se inicia con la dosis más baja (50 mcg), evitando la subdosificación (evidenciada por depleción del volumen intravascular debido a la pérdida de sodio en orina y la hipercalemia) y la sobredosificación (hipertensión, edema e hipocalemia). Se considera la presentación de 50mcg en tabletas la más adecuada para efectuar el período de titulación por ser la dosis más baja y por permitir con estos pequeños incrementos obtener con la máxima sensibilidad la dosis óptima de mantenimiento.

La presentación de Fludrocortisona en tabletas de 50mcg resulta más adecuada que la existente de 100mg para administrar la dosis de mantenimiento, como se muestra a continuación. La dosis óptima de reemplazo con fludrocortisona en pacientes (adultos) con Enfermedad de Addison no es conocida. Se ha sugerido desde 50-100 mcg/d para reemplazar la producción de aldosterona, hasta dosis de 300 mcg/día, administrada una vez al día.

En Inglaterra un estudio nacional encontró que 72% de los pacientes reciben fludrocortisona a dosis promedio de 125mcg (10-500 mcg/día) ^[11]. En pediatría la fludrocortisona se administra por vía oral una vez al día en adolescentes y dos veces al día en niños en dosis desde 50 hasta 200 mcg/día

El paciente debe ser educado en el ajuste de la terapia de reemplazo con Fludrocortisona para asegurar el control del tratamiento y evitar la ocurrencia de crisis Addisonianas. El médico o el paciente deberán ajustar la dosis de Fludrocortisona.

Periodicamente durante el crecimiento y desarrollo.

Cuando se cambia de glucocorticoides con baja actividad mineralocorticoide a hidrocortisona.

Cuando se usan concomitantemente diuréticos, antihipertensivos o electrolitos.

En hipertensión arterial.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**En el tercer trimestre del embarazo.
En climas tropicales (cálidos y con alta humedad que facilitan la sudoración).
En situaciones de alta actividad física.
En dietas con alto consumo de sal.**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.3.0.N10.

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

3.1.6.2. DURART - R 450

Expediente : 20167741
Radicado : 20191152775
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Pharmaris Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de Darunavir + 50 mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana (vih-1) en:

- Pacientes adultos sin tratamiento Antirretroviral previo (naïve).
- Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.
- En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia:
- historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar su uso.
- El uso de otros agentes activos se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.

Contraindicaciones:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de stevens-johnson) a darunavir, ritonavir o a alguno De sus ingredientes.

La coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Así mismo voriconazol y la hierba de san Juan (*hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la hierba de san Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Está contraindicada la coadministración de darunavir/ritonavir con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3a y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o amenazantes para la vida (estrecho índice terapéutico).

Precauciones y advertencias:

A pesar de que se ha comprobado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Los pacientes que reciben terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína α 1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína 1-ácido.

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día

Darunavir usado en combinación con dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no debe usarse en pacientes con una o más mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir (DRV-RAM) o ARN de VIH-1 \geq 100,000 copias/ml o

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de células +CD4 <100 células x 106/l (ver sección 4.2). Las combinaciones con un régimen de fondo optimizado (OBR) que no sea ≥ 2 ITIAN no se han estudiado en esta población. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesen menos de 15 kilogramos de peso.

Embarazo

Se debe utilizar Darunavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición de darunavir.

Personas mayores

Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o mayores, por lo que la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Exantemas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes reacciones cutáneas graves, que pueden venir acompañadas de fiebre y/o elevación de las transaminasas. Síndrome DRESS (Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) y el Síndrome de Stevens-Johnson rara vez fueron reportados (<0.1%), y durante la experiencia posterior a la comercialización se reportaron necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa aguda generalizada. El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción se produjo con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento previo que recibieron regímenes que contenían Darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con los pacientes que recibieron Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar Darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con Darunavir/ritonavir. Pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo estar monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir.

Si existe evidencia de una nueva disfunción hepática o un empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, Darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, Darunavir se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que darunavir y ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe aconsejarse a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. Además, en ensayos clínicos con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reconstitución de herpes simple y herpes zoster.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2.613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En el análisis de 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en sujetos sin tratamiento previo fue similar al observado con Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en sujetos con tratamiento, excepto las náuseas que se observaron más frecuentemente en sujetos sin tratamiento previo. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en el análisis a las 192 semanas en pacientes sin tratamiento previo en los que la duración media de tratamiento con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de 162,5 semanas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías de órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), casi nunca ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	de	Reacción adversa
---	----	------------------

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
poco frecuente	herpes Simple
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
casi nunca	aumento del recuento de eosinófilos
Trastornos del sistema inmunitario	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
Trastornos endócrinos	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
Trastornos metabólicos y nutricionales	
frecuente	lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipodistrofia, lipoatrofia), diabetes diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
Trastornos psiquiátricos	
frecuente	insomnio
poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
casi nunca	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, somnolencia
casi nunca	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
Trastornos oculares	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Casi nunca	trastorno visual
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuente	vértigo
Trastornos cardíacos	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
casi nunca	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos vasculares	
poco frecuente	hipertensión, calores
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
casi nunca	Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
muy frecuente	diarrea
frecuentes	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral eructos, disestesia oral
casi nunca	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
Trastornos hepatobiliares	
frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa
poco frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de transaminasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
frecuentes	exantema (incluyendo macular, maculopapular, papular, exantema eritematoso y prurítico), prurito
poco frecuente	angioedema, erupción cutánea generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eccema, eritema, hiperhidrosis, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uñas
casi nunca	Síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión cutánea, xeroderma
desconocido	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
casi nunca	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	
poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina en sangre, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, polaquiuria
casi nunca	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	
frecuentes	astenia, fatiga
poco frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
casi nunca	escalofríos, sensación anormal, xerosis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Exantema

En los ensayos clínicos, el exantema fue mayoritariamente de leve a moderado, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración continua del medicamento. En casos de exantema cutáneo grave, ver las advertencias en la sección 4.4.

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes con tratamiento previo, la erupción, independientemente de la causalidad, se observó con mayor frecuencia con los regímenes que contienen Darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con aquellos que contienen Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir/ritonavir. El exantema considerado por el investigador como relacionado con el fármaco ocurrió a frecuencias similares. La frecuencia ajustada de exantema a la exposición (todo debido a causalidad) fue de 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR), respectivamente; y el exantema relacionado con el fármaco fue 2,4, 1,1 y 2,3 por 100 PYR, respectivamente. Las erupciones cutáneas observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento.

Lipodistrofia

En los pacientes infectados por el VIH y tratados con terapia antirretroviral combinada se ha descrito redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), con pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical (joroba de búfalo).

Anomalías metabólicas

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado asimismo a alteraciones metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia.

Anomalías musculoesqueléticas

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los ITIANs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis. Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). La frecuencia de esto es desconocida.

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia en pacientes hemofílicos

Se han reportado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en el análisis de los datos de seguridad a 48 semanas de tres ensayos Fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes:

- 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg que recibieron tabletas de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 21 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 previamente tratados con TAR de 3 a <6 años y con un peso de 10 kg a <20 kg (16 participantes de 15 kg a <20 kg) que recibieron suspensión oral de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales
- 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento TAR previo de entre 12 a 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, que recibieron comprimidos de Darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Otras poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

Entre 1.968 pacientes con tratamiento previo que recibieron Darunavir coadministrado con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron coinfectados con hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis crónica viral.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

Interacciones:

Potenciador farmacocinético y medicación concomitante

- El uso concomitante de darunavir/ritonavir y darunavir/cobicistat con lopinavir/ritonavir, rifampicina y medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*, está contraindicado. A diferencia de ritonavir, cobicistat no tiene efecto inductor sobre las enzimas o proteínas transportadoras. Si cambiamos el potenciador de ritonavir a cobicistat, se requiere precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con darunavir/cobicistat, particularmente si la dosis de cualquier medicamento administrado de forma concomitante ha sido titulada o ajustada durante el uso de ritonavir como potenciador.

En estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis del medicamento concomitante. Efavirenz en combinación con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C_{min} de darunavir subóptima. Si se va a usar Atripla en combinación con darunavir/ritonavir, debe utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P, se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción *Medicamentos que afectan la exposición a darunavir (ritonavir como potenciador del fármaco)* Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos componentes y a consecuencia de esto, de darunavir, provocando la pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencia.

Los inductores CYP3A que están contraindicados incluyen p. ej., rifampicina, hierba de San Juan y lopinavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe tener precaución con las interacciones que están descritas en la siguiente tabla de interacción (p. ej. indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

Indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas. Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a darunavir, cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Cobicistat 150 mg administrado con darunavir 800 mg una vez al día mejora los parámetros farmacocinéticos de darunavir de una manera comparable a ritonavir. Por lo tanto, darunavir solo debe usarse en combinación con un potenciador farmacocinético.

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como la warfarina) y por el CYP2C19 (como la metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con sustratos de estos transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción). *Tabla de Interacciones* Los ensayos de interacciones se han realizado solo en adultos.

Algunos de los estudios de interacción (indicados con # en la tabla siguiente) se han llevado a cabo con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con un diferente régimen de dosificación.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. La tabla siguiente recoge las interacciones entre darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales ("ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media de la tasa geométrica, siendo dentro (\leftrightarrow), por debajo (\downarrow) o superior (\uparrow) del intervalo 80-125%.

INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
Antirretrovirales del VIH		
Inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa		
Dolutegravir:	dolutegravir AUC \downarrow 32% C _{24h} 38% C _{max} \downarrow 11% * Uso de comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y dolutegravir puede usarse sin ajuste de dosis.
Elvitegravir	elvitegravir AUC \leftrightarrow C _{min} \leftrightarrow C _{max} \leftrightarrow darunavir AUC \leftrightarrow C _{min} 17% C _{max} \leftrightarrow	Cuando Darunavir se coadministra con dosis bajas de ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en combinación con elvitegravir, la dosis de elvitegravir debe ser de 150 mg una vez al día. No se han establecido las recomendaciones farmacocinéticas y de dosificación para otras dosis de darunavir o con elvitegravir/cobicistat. Por lo tanto, la administración conjunta de Darunavir con dosis bajas de ritonavir en dosis diferentes a 600/100 mg dos veces al día no se recomienda. No se recomienda la administración conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir y elvitegravir en presencia de cobicistat.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	darunavir.	clínicamente relevante. Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y raltegravir puede usarse sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos o nucleotídicos (ITIANs)		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% Cmin ND Cmax ↓ 16% darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y didanosina puede usarse sin ajustes de dosis. La didanosina debe administrarse con el estómago vacío, por lo tanto, debe administrarse 1 hora antes o 2 horas después de darunavir/ritonavir administrado con alimentos.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↑ 22% Cmin ↑ 37% Cmax ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% Cmin ↑ 24% Cmax ↑ 16% (↑ tenofovir del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede indicarse el control de la función renal cuando se administre darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir en combinación con tenofovir, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No ha sido estudiado Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás ITIANs zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, es fundamentalmente excretado renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede usarse con estos ITIANs sin ajuste de dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos o no nucleotídicos (ITINNs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% Cmin ↑ 17% Cmax ↑ 15%	Puede estar indicado el control de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	#darunavir AUC: ↓ 13 Cmin ↓ 31% Cmax ↓ 15% (↑ efavirenz de la inhibición de CYP3A) (↓ darunavir por inducción de CYP3A)	aumento de la exposición a efavirenz, cuando se administra Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en combinación con efavirenz. Efavirenz en combinación con Darunavir/rtv 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una Cmin de darunavir subóptima. Si se usa efavirenz en combinación con Darunavir/rtv, se debe usar el régimen de Darunavir/rtv 600/100 mg dos veces al día.
Etravirina 100 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 37% Cmin ↓ 49% Cmax ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.
Nevirapina 200 mg dos veces al día	nevirapina AUC ↑ 27% Cmin ↑ 47% Cmax ↑ 18% Las concentraciones de darunavir se mostraron en línea con los datos previos. (↑ nevirapina de la inhibición de CYP3A)	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y nevirapina se puede usar sin ajustes de la dosis
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina: AUC: ↑ 130 Cmin ↑ 178% Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 11% Cmax ↔	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la proteasa (IP) -sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ Cmin ↑ 52% Cmax ↓ 11% #darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ Atazanavir	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y atazanavir puede usarse sin ajustes de dosis.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	<p>Comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día.</p> <p>Darunavir</p> <p>Comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.</p>	
Indinavir 800 mg dos veces al día	<p>indinavir</p> <p>AUC ↑ 23%</p> <p>Cmin ↑ 125%</p> <p>Cmax ↔</p> <p>Indinavir comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día.</p> <p>Darunavir</p> <p>Comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.</p>	<p>Cuando se utilice en combinación Darunavir co administrado con una dosis baja de ritonavir, dosis puede justificarse un ajuste de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia</p>
Saquinavir 1,000 mg dos veces al día	<p>#darunavir</p> <p>AUC: ↓ 26</p> <p>Cmin ↓ 42%</p> <p>Cmax ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>Cmin ↓ 18%</p> <p>Cmax ↓ 6%</p> <p>Saquinavir</p> <p>comparación de saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/darunavir/Ritonavir 1,000/400/100 mg dos veces al día</p> <p>Darunavir</p> <p>Comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1,000 mg dos veces al día.</p>	<p>No se recomienda combinar Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.</p>

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
Inhibidores de la proteasa (IPs), con administración de forma conjunta de dosis bajas de ritonavir		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↑ 9% Cmin ↑ 23% Cmax ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ Cmin ↓ 51%‡ Cmax ↓ 21%‡	Debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir por 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso de Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y el producto combinado lopinavir/ritonavir está contraindicado.
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↔ Cmin ↑ 13% Cmax ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% Cmin ↓ 55% Cmax ↓ 21% ‡ basado en valores no dosis normalizados	
Antagonistas del CCR5		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↑ 305% Cmin ND Cmax ↑ 129% Darunavir, las concentraciones de ritonavir se mostraron en línea con los datos previos	La dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de ritonavir.
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	No ha sido estudiado El metabolismo del alfentanilo está mediado por el CYP3A y, como tal, puede ser inhibido por Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir	El uso concomitante de Darunavir y dosis bajas de ritonavir puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona	No ha sido estudiado Se espera que darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas antiarrítmicas. (inhibición de CYP3A)	Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, para estos antiarrítmicos cuando se administra conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		ritonavir.
Amiodarona, bepridilo, dronedarona Lidocaína (sistémica) Quinidina Ranolazina		Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y amiodarona, bepridil, dronedarona, lidocaína sistémica, quinidina o ranolazina está contraindicada
Digoxina dosis única de 0.4 mg	digoxina AUC ↑ 61% Cmin ND Cmax ↑ 29% (↑ digoxina, de probable inhibición de Pgp)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman darunavir/ritonavir. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
ANTIBIÓTICO		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% Cmin ↑ 174% Cmax ↑ 26% #darunavir AUC: ↓ 13 Cmin ↑ 1% Cmax ↓ 17% Las concentraciones de 14- OH-claritromicina no fueron detectables cuando estaban combinadas con Darunavir/Ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir.
ANTICOAGULANTES		
Apixabán Dabigatrán etexilato Rivaroxabán	No ha sido estudiado La administración conjunta de darunavir con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (Inhibición de CYP3A y/o P-gp).	No se recomienda el uso de Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y estos anticoagulantes.
Warfarina	No ha sido estudiado Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se	Se recomienda monitorear la relación internacional normalizada (INR) cuando la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	coadministra con darunavir en combinación con dosis bajas de ritonavir.	Warfarina se usa en combinación con elvitegravir, la dosis de elvitegravir debe ser de 150 mg combinada con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
ANTICONVULSIVOS		
Fenobarbital Fenitoína	No ha sido estudiado Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción de las enzimas CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% Cmin ↑ 54% Cmax ↑ 43% darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 15% Cmax ↔	No se recomienda ajustar la dosis de darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar Darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de Darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%. Darunavir/ ritonavir
ANTIDEPRESIVOS		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↓ 39 Cmin ↓ 37% Cmax ↓ 36% #darunavir AUC ↔ Cmin ↔	Si los antidepresivos se administran conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de ritonavir, el enfoque recomendado es una titulación de la dosis del antidepresivo basada en una evaluación clínica de la respuesta antidepresiva.
Sertralina 50 mg una vez al día	Cmax ↔ sertralina AUC ↓ 49%	Además, en los pacientes con una dosis estable de estos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	C _{min} ↓ 49% C _{max} ↓ 44%	antidepresivos que inician tratamiento con Darunavir con dosis bajas de ritonavir se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	#darunavir AUC ↔ C _{min} ↓ 6% C _{max} ↔	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con dosis bajas de ritonavir con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
	El uso concomitante Darunavir potenciado y estos antidepresivos pueden aumentar las concentraciones del antidepresivo. (CYP2D6 y/o inhibición CYP3A)	
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	No ha sido estudiado El ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de enzimas CYP450 por ritonavir)	Voriconazol no debe combinarse con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.
Ketoconazol 200 mg dos veces al día	ketoconazol AUC ↑ 212% C _{min} ↑ 868% C _{max} ↑ 111% #darunavir AUC ↑ 42% C _{min} ↑ 73% C _{max} ↑ 21% (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol no debe exceder los 200 mg.
Fluconazol Posaconazol	No ha sido estudiado Darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas antimicóticas (inhibición de la P-gp) y el posaconazol puede aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución y monitorización clínica.
Itraconazol	No ha sido estudiado El uso sistémico concomitante de itraconazol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede aumentar las	Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los

Acta No. 25 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	concentraciones plasmáticas de darunavir. Simultáneamente, las concentraciones plasmáticas de itraconazol pueden estar aumentadas por la administración de forma conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	200 mg.
Clotrimazol	No ha sido estudiado El uso sistémico concomitante de itraconazol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (basado en el modelo farmacocinético de la población)	Se recomienda precaución y monitorización clínica cuando se requiere la administración conjunta de clotrimazol.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colchicina	No ha sido estudiado El uso concomitante de colchicina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a la colchicina.	Si se requiere administrar Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% C _{min} ↔ C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% C _{min} ↔ C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% C _{min} ↑ 126% C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ C _{min} ↓ 13%	La combinación de Darunavir y arteméter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	Cmax ↔	
ANTIMICOBACTERIANO		
Rifampicina Rifapentina	No ha sido estudiado Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y Darunavir con dosis bajas de ritonavir no está recomendada. La combinación de rifampicina y Darunavir junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada.
Rifabutina 150 mg días alternos	rifabutina AUC** ↑ 55% Cmin ** ↑ ND Cmax ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% Cmin ↑ 68% Cmax ↑ 39% ** suma de restos activos de rifabutina (fármaco original + 25-O-metabolito desacetil) En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg días alternos en combinación con Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetyl rixfabutin. Además, AUC de la suma de restos activos de rifabutina (fármaco original + + 25-O-metabolito desacetil) se incrementó 1.6- veces, mientras que la Cmax se mantuvo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de 150 mg. (La rifabutina es un inductor y sustrato	Se justifica una reducción de la dosis de rifabutina en un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (es decir, 150 mg de rifabutina una vez cada dos días) y un mayor control de los eventos adversos relacionados con la rifabutina en pacientes que reciben la combinación. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de Darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para Darunavir/ritonavir. Según el modelo farmacocinético, esta reducción

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró conjuntamente Darunavir con 100 mg de ritonavir junto con rifabutin (150 mg una vez cada dos días).	de dosis del 75% también es aplicable si los pacientes reciben rifabutin en dosis diferentes a 300 mg/día.
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus	No ha sido estudiado Se espera que darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas antineoplásicas. (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con Darunavir con dosis bajas de ritonavir, lo que puede provocar un aumento de los eventos adversos generalmente asociados con estos agentes. Se debe tener precaución al combinar uno de estos agentes antineoplásicos con Darunavir con dosis bajas de ritonavir. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
Ticagrelor	No ha sido estudiado. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a ticagrelor.	La administración concomitante de Darunavir con dosis bajas de ritonavir con ticagrelor está contraindicada. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción de CYP (por ejemplo, prasugrel).
ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Debido a que darunavir inhibe el CYP3A, es esperable que las concentraciones de los antipsicóticos/neurolépticos aumenten.	La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir y quetiapina es contraindicado ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. El aumento de las concentraciones de quetiapina puede conducir al coma
Perfenazina risperidona	No ha sido estudiado	Es posible que se necesite una

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
tioridazina	Se espera que el darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas antipsicóticas.	disminución de la dosis de estos medicamentos cuando se administra conjuntamente con Darunavir y se administra conjuntamente con dosis bajas de ritonavir.
Pimozida Sertindol	(inhibición de CYP2D6 y/o glicoproteína)	La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir y pimozida o sertindol está contraindicada.
BETABLOQUEANTES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas de betabloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con β -bloqueantes. Se debe considerar una dosis más baja del bloqueador β .
BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO		
Almodipina Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No ha sido estudiado Se puede esperar que darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con Darunavir con dosis bajas de ritonavir.
CORTICOSTEROIDES		
Fluticasona Budesonida	En un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalado o administrado por vía intranasal se han reportado casos de efectos corticoesteroides sistémicos	No se recomienda la administración concomitante de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere los riesgos de los efectos sistémicos producidos por los corticoides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una estrecha monitorización de los efectos locales y sistémicos. o un cambio a un glucocorticoide que no es un sustrato para CYP3A (p. ej., beclometasona). Además, en caso de retirada del

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal; esto también puede ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados vía P4503A, por ejemplo, budesonida. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición de fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.	glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.
Dexametasona (sistémica)	No ha sido estudiado La dexametasona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción de CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y Darunavir coadministrada con dosis bajas de ritonavir se debe usar con precaución.
Prednisona	No ha sido estudiado Darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de prednisona. (inhibición de CYP3A)	El uso concomitante de Darunavir con dosis bajas de ritonavir y prednisona puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos sistémicos corticoesteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y la supresión adrenal. Se recomienda una vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Darunavir con dosis bajas de ritonavir con corticoesteroides.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	No ha sido estudiado El uso concomitante de bosentán y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán.	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con Darunavir y dosis bajas de ritonavir.
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
Inhibidores de la proteasa NS3-4A		
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	telaprevir AUC ↓ 35% Cmin ↓ 32% Cmax ↓ 36% darunavir AUC ↓ 12% Cmin ↓ 42% Cmax ↓ 40%	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con dosis bajas de ritonavir y telaprevir
Boceprevir 800 mg tres veces al día	boceprevir AUC ↓ 32% Cmin ↓ 35%	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	Cmax ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir Cmin ↓ 59% darunavir Cmax ↓ 36%	dosis bajas de ritonavir y boceprevir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% Cmin ↑ 358% Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% Cmin ↑ 31% Cmax ↔ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y de 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir.	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con dosis bajas de ritonavir y simeprevir.
PRODUCTOS HERBALES		
Hierba de San Juan. (Hypericum perforatum)	No ha sido estudiado (inducción del CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan (Hypericum perforatum) (ver sección 4.3). Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan. Se prevé que la planta de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		de darunavir y ritonavir.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	No ha sido estudiado Se espera que la lovastatina y la simvastatina aumenten notablemente las concentraciones plasmáticas cuando se administran conjuntamente con darunavir y se administran conjuntamente con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía e incluso rhabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3).
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces Cmin ↑ ≈5.5-10 veces Cmax ↑ ≈2 veces #darunavir	Si se desea administrar atorvastatina junto a Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81%¶ Cmin ND Cmax ↑ 63% ¶ se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado	Cuando se requiera coadministrar pravastatina con Darunavir en combinación con 100 mg de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% Cmax ↑ 144% " con base en datos publicados	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con Darunavir en combinación con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	#darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir pueden ser co-administradas con antagonistas de receptores H2 sin ajustes de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	No ha sido estudiado La exposición a inmunosupresores será aumentada cuando se administre conjuntamente con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	En caso de coadministración, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	No ha sido estudiado El uso concomitante de salmeterol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS		
Metadona dosis individual que varía de 55 mg a 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC: ↓ 16% Cmin ↓ 15% Cmax ↓ 24%	Ningún ajuste de la dosis de metadona es necesario al iniciar la administración conjunta con Darunavir/ ritonavir. Sin embargo, debido a la inducción del metabolismo producida por ritonavir, puede ser necesario un aumento de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un período más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% Cmin ↔ Cmax ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% Cmin ↑ 71% Cmax ↑ 36% naloxona AUC ↔ Cmin ND Cmax ↔	No se ha establecido la relevancia clínica del aumento de los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina. El ajuste de la dosis de buprenorfina puede no ser necesario cuando se administra conjuntamente con Darunavir/ritonavir, pero se recomienda un control clínico cuidadoso para detectar signos de toxicidad por opiáceos.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% Cmin ↓ 62% Cmax ↓ 32% noretindrona AUC ↓ 14% Cmin ↓ 30% Cmax ↔	Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando los anticonceptivos estrogénicos se administran conjuntamente con Darunavir y dosis bajas de ritonavir. En las pacientes que utilicen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben monitorizarse clínicamente los signos de deficiencia de estrógenos.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Tratamiento de la disfunción eréctil. Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción #, se observó una exposición sistémica comparable al sildenafil para una ingesta única de 100 mg de sildenafil solo y una ingesta única de 25 mg de sildenafil coadministrado con Darunavir y dosis bajas de ritonavir.	El uso concomitante de inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir debe realizarse con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de Darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir y sildenafil, vardenafil o tadalafilo, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial Sildenafil Tadalafil	No ha sido estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil.	No se ha establecido una dosis segura y efectiva de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar coadministrada con darunavir y dosis bajas de ritonavir. Hay un mayor potencial de eventos adversos asociados con el sildenafil (incluidos trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, la administración conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir y sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. No se recomienda la administración conjunta de tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir y dosis bajas de ritonavir.
INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 20 mg una vez al día	#darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede coadministrarse con inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de dosis.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zoldipem	No ha sido estudiado Los sedantes/hipnóticos se metabolizan ampliamente por CYP3A. La administración conjunta con Darunavir/ritonavir puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos. Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con triazolam.
Midazolam (oral) Triazolam	Según los datos de otros inhibidores de CYP3A, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con midazolam administrado por vía oral (ver

Acta No. 25 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	<p>altas cuando se administra midazolam por vía oral con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con Darunavir administrado conjuntamente con dosis bajas de ritonavir, puede causar un gran aumento en la concentración de este benzodiazepina. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.</p>	<p>sección 4.3); mientras que se debe tener precaución con la administración conjunta de Darunavir con dosis bajas de ritonavir y midazolam parenteral. Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con Darunavir con una dosis baja de ritonavir, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, lo que garantiza un control clínico cercano y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p>

† La eficacia y seguridad del uso de Darunavir con ritonavir de 100 mg y cualquier otro IP de VIH (por ejemplo, (fos) amprenavir, nelfinavir y tipranavir) no se ha establecido en pacientes con VIH. De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Después de iniciar la terapia con Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas, se debe aconsejar a los pacientes que no alteren la dosis, la forma de la dosis o que suspendan la terapia sin consultar con su proveedor de atención médica.

Posología

Pacientes adultos sin tratamiento TAR previo

La pauta posológica recomendada es 1 tableta de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomada con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede utilizar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

En pacientes con tratamiento TAR previo sin mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir (DRV-RAM) * y con plasma VIH-1 ARN <100,000 copias/ml y recuento de células +CD4 + \geq 100 células x 106/l (ver sección 4.1) se puede usar un régimen de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede usar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

En todos los otros pacientes previamente tratados con TAR o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no esté disponible, la pauta posológica recomendada es Darunavir 600 mg dos veces al día tomados con ritonavir 100 mg dos veces al día con alimentos.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Pacientes pediátricos sin tratamiento TAR previo (de 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)
La pauta posológica recomendada es 1 tableta de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomada con alimentos.

Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (de 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

En pacientes previamente tratados con TAR que no tienen DRV-RAM * y que tienen ARN del VIH-1 en plasma <100,000 copias/ml y recuento de células CD4 + \geq 100 células x 106/l (ver sección 4.1) se puede usar un régimen de Darunavir 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede usar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20191152775

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20191152775

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

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de Darunavir + 50 mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana (vih-1) en:

- **Pacientes adultos sin tratamiento Antirretroviral previo (naïve).**
- **Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.**
- **En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia:**
- **historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar su uso.**
- **El uso de otros agentes activos se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.**

Contraindicaciones:

Está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de stevens-johnson) a darunavir, ritonavir o a alguno De sus ingredientes.

La coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Así mismo voriconazol y la hierba de san Juan (*hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la coadministración de ritonavir con la hierba de san Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Está contraindicada la coadministración de darunavir/ritonavir con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3a y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o amenazantes para la vida (estrecho índice terapéutico).

Precauciones y advertencias:

A pesar de que se ha comprobado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Los pacientes que reciben terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína α 1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína 1-ácido.

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día

Darunavir usado en combinación con dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no debe usarse en pacientes con una o más mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir (DRV-RAM) o ARN de VIH-1 $\geq 100,000$ copias/ml o recuento de células +CD4 <100 células $\times 10^6/l$ (ver sección 4.2). Las combinaciones con un régimen de fondo optimizado (OBR) que no sea ≥ 2 ITIAN no se han estudiado en esta población. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso.

Embarazo

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe utilizar Darunavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición de darunavir.

Personas mayores

Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o mayores, por lo que la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Exantemas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes reacciones cutáneas graves, que pueden venir acompañadas de fiebre y/o elevación de las transaminasas. Síndrome DRESS (Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) y el Síndrome de Stevens-Johnson rara vez fueron reportados (<0.1%), y durante la experiencia posterior a la comercialización se reportaron necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa aguda generalizada. El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción se produjo con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento previo que recibieron regímenes que contenían Darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con los pacientes que recibieron Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar Darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con Darunavir/ritonavir. Pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



letales. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo estar monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir.

Si existe evidencia de una nueva disfunción hepática o un empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, Darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, Darunavir se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/ritonavir

en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que darunavir y ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología

Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe aconsejarse a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. Además, en ensayos clínicos con Atrivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reconstitución de herpes simple y herpes zoster.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2.613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En el análisis de 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en sujetos sin tratamiento previo fue similar al observado con Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en sujetos con tratamiento, excepto las náuseas que se observaron más frecuentemente en sujetos sin tratamiento previo. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en el análisis a las 192 semanas en pacientes sin tratamiento previo en los que la duración media de tratamiento con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de 162,5 semanas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías de órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), casi nunca ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Categoría de frecuencias	
Infecciones e infestaciones	
poco frecuente	herpes Simple

Acta No. 25 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	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
casi nunca	aumento del recuento de eosinófilos
Trastornos del sistema inmunitario	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
Trastornos endócrinos	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
Trastornos metabólicos y nutricionales	
frecuente	lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipodistrofia, lipoatrofia), diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
Trastornos psiquiátricos	
frecuente	insomnio
poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
casi nunca	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, somnolencia
casi nunca	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
Trastornos oculares	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Casi nunca	trastorno visual
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuente	vértigo
Trastornos cardíacos	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
casi nunca	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos vasculares	
poco frecuente	hipertensión, calores
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
casi nunca	Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
muy frecuente	diarrea
frecuentes	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica,

Acta No. 25 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral eructos, disestesia oral
casi nunca	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
Trastornos hepatobiliares	
frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa
poco frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de transaminasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
frecuentes	exantema (incluyendo macular, maculopapular, papular, exantema eritematoso y prurítico), prurito
poco frecuente	angioedema, erupción cutánea generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eccema, eritema, hiperhidrosis, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uñas
casi nunca	Síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión cutánea, xeroderma
desconocido	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
casi nunca	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	
poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina en sangre, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, polaquiuria
casi nunca	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	
frecuentes	astenia, fatiga
poco frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
casi nunca	escalofríos, sensación anormal, xerosis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos, el exantema fue mayoritariamente de leve a moderado, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. En casos de exantema cutáneo grave, ver las advertencias en la sección 4.4.

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes con tratamiento previo, la erupción, independientemente de la causalidad, se observó con mayor frecuencia con los regímenes que contienen Darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con aquellos que contienen Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir/ritonavir. El exantema considerado por el investigador como relacionado con el fármaco ocurrió a frecuencias similares. La frecuencia ajustada de exantema a la exposición (todo debido a causalidad) fue de 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR), respectivamente; y el exantema relacionado con el fármaco fue 2,4, 1,1 y 2,3 por 100 PYR, respectivamente. Las erupciones cutáneas observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento.

Lipodistrofia

En los pacientes infectados por el VIH y tratados con terapia antirretroviral combinada se ha descrito redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), con pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical (joroba de búfalo).

Anomalías metabólicas

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado asimismo a alteraciones metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia.

Anomalías musculoesqueléticas

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los ITIANs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). La frecuencia de esto es desconocida.

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Hemorragia en pacientes hemofílicos

Se han reportado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en el análisis de los datos de seguridad a 48 semanas de tres ensayos Fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes:

- 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con TAR de entre 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg que recibieron tabletas de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- 21 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 previamente tratados con TAR de 3 a <6 años y con un peso de 10 kg a <20 kg (16 participantes de 15 kg a <20 kg) que recibieron suspensión oral de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales
- 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento TAR previo de entre 12 a 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, que recibieron comprimidos de Darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Otras poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

Entre 1.968 pacientes con tratamiento previo que recibieron Darunavir coadministrado con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron coinfectados con hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis crónica viral.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

Interacciones:

Potenciador farmacocinético y medicación concomitante

- El uso concomitante de darunavir/ritonavir y darunavir/cobicistat con lopinavir/ritonavir, rifampicina y medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*, está contraindicado. A diferencia de ritonavir, cobicistat no tiene efecto inductor sobre las enzimas o proteínas transportadoras. Si cambiamos el potenciador de ritonavir a cobicistat, se requiere precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con darunavir/cobicistat, particularmente si la dosis de cualquier medicamento administrado de forma concomitante ha sido titulada o ajustada durante el uso de ritonavir como potenciador.

En estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis del medicamento concomitante. Efavirenz en combinación con Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C_{min} de darunavir subóptima. Si se va a usar Atripla en combinación con darunavir/ritonavir, debe utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P, se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción *Medicamentos que afectan la exposición a darunavir (ritonavir como potenciador del fármaco)* Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos componentes y a consecuencia de esto, de darunavir, provocando la pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencia.

Los inductores CYP3A que están contraindicados incluyen p. ej., rifampicina, hierba de San Juan y lopinavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe tener precaución con las interacciones que están

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descritas en la siguiente tabla de interacción (p. ej. indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

Indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir. Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas. Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a darunavir, cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Cobicistat 150 mg administrado con darunavir 800 mg una vez al día mejora los parámetros farmacocinéticos de darunavir de una manera comparable a ritonavir. Por lo tanto, darunavir solo debe usarse en combinación con un potenciador farmacocinético.

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como la warfarina) y por el CYP2C19 (como la metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con substratos de estos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción). *Tabla de Interacciones* Los ensayos de interacciones se han realizado solo en adultos.

Algunos de los estudios de interacción (indicados con # en la tabla siguiente) se han llevado a cabo con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con un diferente régimen de dosificación.

Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. La tabla siguiente recoge las interacciones entre darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales (“ND” no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media de la tasa geométrica, siendo dentro (\leftrightarrow), por debajo (\downarrow) o superior (\uparrow) del intervalo 80-125%.

INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
Antirretrovirales del VIH		
Inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa		
Dolutegravir:	dolutegravir AUC \downarrow 32% C _{24h} 38% C _{max} \downarrow 11% * Uso de comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y dolutegravir puede usarse sin ajuste de dosis.
Elvitegravir	elvitegravir AUC \leftrightarrow C _{min} \leftrightarrow C _{max} \leftrightarrow darunavir AUC \leftrightarrow C _{min} 17% C _{max} \leftrightarrow	Cuando Darunavir se coadministra con dosis bajas de ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en combinación con elvitegravir, la dosis de elvitegravir debe ser de 150 mg una vez al día. No se han establecido las recomendaciones farmacocinéticas y de dosificación para otras dosis de darunavir o con elvitegravir/cobicistat. Por lo tanto, la administración conjunta de Darunavir con dosis bajas de ritonavir en dosis diferentes a 600/100 mg

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		dos veces al día no se recomienda. No se recomienda la administración conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir y elvitegravir en presencia de cobicistat.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente relevante. Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y raltegravir puede usarse sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos o nucleotídicos (ITIANs)		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% Cmin ND Cmax ↓ 16% darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y didanosina puede usarse sin ajustes de dosis. La didanosina debe administrarse con el estómago vacío, por lo tanto, debe administrarse 1 hora antes o 2 horas después de darunavir/Ritonavir administrado con alimentos.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↑ 22% Cmin ↑ 37% Cmax ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% Cmin ↑ 24% Cmax ↑ 16% (↑ tenofovir del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede indicarse el control de la función renal cuando se administre darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir en combinación con tenofovir, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No ha sido estudiado Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás ITIANs zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, es fundamentalmente	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede usarse con estos ITIANs sin ajuste de dosis.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	excretado renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos o no nucleotídicos (ITINNs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% Cmin ↑ 17% Cmax ↑ 15% #darunavir AUC: ↓ 13 Cmin ↓ 31% Cmax ↓ 15% (↑ efavirenz de la inhibición de CYP3A) (↓ darunavir por inducción de CYP3A)	Puede estar indicado el control de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando se administra Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en combinación con efavirenz. Efavirenz en combinación con Darunavir/rtv 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una Cmin de darunavir subóptima. Si se usa efavirenz en combinación con Darunavir/rtv, se debe usar el régimen de Darunavir/rtv 600/100 mg dos veces al día.
Etravirina 100 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 37% Cmin ↓ 49% Cmax ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.
Nevirapina 200 mg dos veces al día	nevirapina AUC ↑ 27% Cmin ↑ 47% Cmax ↑ 18% Las concentraciones de darunavir se mostraron en línea con los datos previos. (↑ nevirapina de la inhibición de CYP3A)	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y nevirapina se puede usar sin ajustes de la dosis
Rilpivirina	rilpivirina: AUC: ↑ 130	Darunavir administrado de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
150 mg una vez al día	Cmin ↑ 178% Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 11% Cmax ↔	forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la proteasa (IP) -sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ Cmin ↑ 52% Cmax ↓ 11% #darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ Atazanavir comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y atazanavir puede usarse sin ajustes de dosis.
Indinavir 800 mg dos veces al día	indinavir AUC ↑ 23% Cmin ↑ 125% Cmax ↔ Indinavir comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día. Darunavir comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación Darunavir co administrado con una dosis baja de ritonavir, dosis puede justificarse un ajuste de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia
Saquinavir 1,000 mg dos veces al día	#darunavir AUC: ↓ 26 Cmin ↓ 42% Cmax ↓ 17%	No se recomienda combinar Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	<p>saquinavir AUC ↓ 6% Cmin ↓ 18% Cmax ↓ 6% Saquinavir comparación de saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/darunavir/Ritonavir 1,000/400/100 mg dos veces al día Darunavir comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1,000 mg dos veces al día.</p>	
Inhibidores de la proteasa (IPs), con administración de forma conjunta de dosis bajas de ritonavir		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	<p>lopinavir AUC ↑ 9% Cmin ↑ 23% Cmax ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ Cmin ↓ 51%‡ Cmax ↓ 21%‡</p>	<p>Debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir por 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso de Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y el producto combinado lopinavir/ritonavir está contraindicado.</p>
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dos veces al día	<p>lopinavir AUC ↔ Cmin ↑ 13% Cmax ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% Cmin ↓ 55% Cmax ↓ 21% ‡ basado en valores no dosis normalizados</p>	
Antagonistas del CCR5		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	<p>maraviroc AUC ↑ 305% Cmin ND Cmax ↑ 129% Darunavir, las concentraciones de ritonavir se mostraron en línea con los datos previos</p>	<p>La dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de ritonavir.</p>

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	No ha sido estudiado El metabolismo del alfentanilo está mediado por el CYP3A y, como tal, puede ser inhibido por Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir	El uso concomitante de Darunavir y dosis bajas de ritonavir puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona	No ha sido estudiado Se espera que darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas antiarrítmicas. (inhibición de CYP3A)	Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, para estos antiarrítmicos cuando se administra conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de ritonavir.
Amiodarona, bepridilo, dronedarona Lidocaína (sistémica) Quinidina Ranolazina		Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y amiodarona, bepridil, dronedarona, lidocaína sistémica, quinidina o ranolazina está contraindicada
Digoxina dosis única de 0.4 mg	digoxina AUC ↑ 61% Cmin ND Cmax ↑ 29% (↑ digoxina, de probable inhibición de Pgp)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman darunavir/ritonavir. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
ANTIBIÓTICO		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% Cmin ↑ 174% Cmax ↑ 26% #darunavir	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con Darunavir administrado de forma

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	AUC: ↓ 13 Cmin ↑ 1% Cmax ↓ 17% Las concentraciones de 14- OH-claritromicina no fueron detectables cuando estaban combinadas con Darunavir/Ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	conjunta con dosis bajas de ritonavir.
ANTICOAGULANTES		
Apixabán Dabigatrán etexilato Rivaroxabán	No ha sido estudiado La administración conjunta de darunavir con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (Inhibición de CYP3A y/o P-gp).	No se recomienda el uso de Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y estos anticoagulantes.
Warfarina	No ha sido estudiado Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir en combinación con dosis bajas de ritonavir.	Se recomienda monitorear la relación internacional normalizada (INR) cuando la Warfarina se usa en combinación con elvitegravir, la dosis de elvitegravir debe ser de 150 mg combinada con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
ANTICONVULSIVOS		
Fenobarbital Fenitoína	No ha sido estudiado Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción de las enzimas CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% Cmin ↑ 54% Cmax ↑ 43% darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 15% Cmax ↔	No se recomienda ajustar la dosis de darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar Darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		vigilar las concentraciones de carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de Darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%. Darunavir/ ritonavir
ANTIDEPRESIVOS		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↓ 39 Cmin ↓ 37% Cmax ↓ 36% #darunavir AUC ↔ Cmin ↔	Si los antidepresivos se administran conjuntamente con Darunavir con dosis bajas de ritonavir, el enfoque recomendado es una titulación de la dosis del antidepresivo basada en una evaluación clínica de la respuesta antidepresiva.
Sertralina 50 mg una vez al día	Cmax ↔ sertralina AUC ↓ 49% Cmin ↓ 49% Cmax ↓ 44%	Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con Darunavir con dosis bajas de ritonavir se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	#darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 6% Cmax ↔	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con dosis bajas de ritonavir con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
	El uso concomitante Darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones del antidepresivo. (CYP2D6 y/o inhibición CYP3A)	
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	No ha sido estudiado	Voriconazol no debe

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	El ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de enzimas CYP450 por ritonavir)	combinarse con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.
Ketoconazol 200 mg dos veces al día	ketoconazol AUC ↑ 212% Cmin ↑ 868% Cmax ↑ 111% #darunavir AUC ↑ 42% Cmin ↑ 73% Cmax ↑ 21% (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol no debe exceder los 200 mg.
Fluconazol Posaconazol	No ha sido estudiado Darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas antimicóticas (inhibición de la P-gp) y el posaconazol puede aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución y monitorización clínica.
Itraconazol	No ha sido estudiado El uso sistémico concomitante de itraconazol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Simultáneamente, las concentraciones plasmáticas de itraconazol pueden estar aumentadas por la administración de forma conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución y monitorización clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
Clotrimazol	No ha sido estudiado El uso sistémico concomitante de itraconazol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. darunavir AUC24h ↑ 33% (basado en el modelo)	Se recomienda precaución y monitorización clínica cuando se requiere la administración conjunta de clotrimazol.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%) farmacocinético de la población)	Recomendaciones sobre co-administración
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colchicina	No ha sido estudiado El uso concomitante de colchicina y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar la exposición a la colchicina.	Si se requiere administrar Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% Cmin ↔ Cmax ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% Cmin ↔ Cmax ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% Cmin ↑ 126% Cmax ↑ 65% darunavir AUC ↔ Cmin ↓ 13% Cmax ↔	La combinación de Darunavir y arteméter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
ANTIMICOBACTERIANO		
Rifampicina Rifapentina	No ha sido estudiado Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros	La combinación de rifapentina y Darunavir con dosis bajas de ritonavir no está recomendada. La combinación de rifampicina y Darunavir junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	
Rifabutina 150 mg días alternos	<p>rifabutina AUC** ↑ 55% Cmin ** ↑ ND Cmax ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% Cmin ↑ 68% Cmax ↑ 39%</p> <p>** suma de restos activos de rifabutina (fármaco original + 25-O-metabolito desacetil)</p> <p>En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg días alternos en combinación con Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetyl rixfabutin. Además, AUC de la suma de restos activos de rifabutina (fármaco original + + 25-O-metabolito desacetil) se incrementó 1.6- veces, mientras que la Cmax se mantuvo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de 150 mg.</p> <p>(La rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró conjuntamente Darunavir con 100 mg de ritonavir junto con rifabutina (150 mg una vez cada dos días).</p>	<p>Se justifica una reducción de la dosis de rifabutina en un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (es decir, 150 mg de rifabutina una vez cada dos días) y un mayor control de los eventos adversos relacionados con la rifabutina en pacientes que reciben la combinación.</p> <p>En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina.</p> <p>Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH.</p> <p>Basado en el perfil de seguridad de Darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para Darunavir/ritonavir.</p> <p>Según el modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% también es aplicable si los pacientes reciben rifabutina en dosis diferentes a 300 mg/día.</p>
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Vinblastina	Nilotinib Vincristina	No ha sido estudiado Se espera que darunavir aumente
		Las concentraciones de estos medicamentos pueden

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
Everolimus	estas concentraciones plasmáticas antineoplásicas. (inhibición de CYP3A)	aumentar cuando se administran de forma conjunta con Darunavir con dosis bajas de ritonavir, lo que puede provocar un aumento de los eventos adversos generalmente asociados con estos agentes. Se debe tener precaución al combinar uno de estos agentes antineoplásicos con Darunavir con dosis bajas de ritonavir. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
Ticagrelor	No ha sido estudiado. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a ticagrelor.	La administración concomitante de Darunavir con dosis bajas de ritonavir con ticagrelor está contraindicada. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción de CYP (por ejemplo, prasugrel).
ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Debido a que darunavir inhibe el CYP3A, es esperable que las concentraciones de los antipsicóticos/neurolépticos aumenten.	La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir y quetiapina es contraindicado ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. El aumento de las concentraciones de quetiapina puede conducir al coma
Perfenazina risperidona tioridazina	No ha sido estudiado Se espera que el darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas antipsicóticas.	Es posible que se necesite una disminución de la dosis de estos medicamentos cuando se administra conjuntamente con Darunavir

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		y se administra conjuntamente con dosis bajas de ritonavir.
Pimozida Sertindol	(inhibición de CYP2D6 y/o glicoproteína)	La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir y pimozida o sertindol está contraindicada.
BETABLOQUEANTES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir aumente estas concentraciones plasmáticas de betabloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con β -bloqueantes. Se debe considerar una dosis más baja del bloqueador β .
BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO		
Almodipina Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No ha sido estudiado Se puede esperar que darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con Darunavir con dosis bajas de ritonavir.
CORTICOSTEROIDES		
Fluticasona Budesonida	En un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalado o administrado por vía intranasal se han reportado	No se recomienda la administración concomitante de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere los riesgos de los efectos sistémicos producidos por los corticoides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una estrecha monitorización de los efectos locales y sistémicos. o un cambio a un glucocorticoide que no es un sustrato para CYP3A (p. ej.,

Acta No. 25 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	casos de efectos corticoesteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal; esto también puede ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados vía P4503A, por ejemplo, budesonida. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición de fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.	beclometasona). Además, en caso de retirada del glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.
Dexametasona (sistémica)	No ha sido estudiado La dexametasona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción de CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y Darunavir coadministrada con dosis bajas de ritonavir se debe usar con precaución.
Prednisona	No ha sido estudiado Darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de prednisona. (inhibición de CYP3A)	El uso concomitante de Darunavir con dosis bajas de ritonavir y prednisona puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos sistémicos corticoesteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y la supresión adrenal. Se recomienda una vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Darunavir con dosis bajas de ritonavir con corticoesteroides.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	No ha sido estudiado El uso concomitante de bosentán y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán.	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con Darunavir y dosis bajas de ritonavir.
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
Inhibidores de la proteasa NS3-4A		
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	telaprevir AUC ↓ 35% Cmin ↓ 32% Cmax ↓ 36% darunavir AUC ↓ 12% Cmin ↓ 42%	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con dosis bajas de ritonavir y telaprevir

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	Cmax ↓ 40%	
Boceprevir 800 mg tres veces al día	boceprevir AUC ↓ 32% Cmin ↓ 35% Cmax ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir Cmin ↓ 59% darunavir Cmax ↓ 36%	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con dosis bajas de ritonavir y boceprevir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% Cmin ↑ 358% Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% Cmin ↑ 31% Cmax ↔ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y de 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir.	No se recomienda administrar conjuntamente Darunavir con dosis bajas de ritonavir y simeprevir.
PRODUCTOS HERBALES		
Hierba de San Juan. (Hypericum perforatum)	No ha sido estudiado (inducción del CYP450)	Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan (Hypericum perforatum) (ver sección 4.3). Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		tratamiento con la hierba de San Juan. Se prevé que la planta de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	No ha sido estudiado Se espera que la lovastatina y la simvastatina aumenten notablemente las concentraciones plasmáticas cuando se administran conjuntamente con darunavir y se administran conjuntamente con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía e incluso rhabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3).
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces Cmin ↑ ≈5.5-10 veces Cmax ↑ ≈2 veces #darunavir	Si se desea administrar atorvastatina junto a Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81%¶ Cmin ND Cmax ↑ 63% ¶ se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado	Cuando se requiera coadministrar pravastatina con Darunavir en combinación con 100 mg de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina	rosuvastatina AUC ↑ 48%	Cuando se requiera

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
10 mg una vez al día	Cmax ↑ 144% " con base en datos publicados	administrar de forma conjunta rosuvastatina con Darunavir en combinación con dosis bajas de ritonavir, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	#darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir pueden ser co-administradas con anagonistas de receptores H2 sin ajustes de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	No ha sido estudiado La exposición a inmunosupresores será aumentada cuando se administre conjuntamente con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. (inhibición de CYP3A)	En caso de coadministración, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	No ha sido estudiado El uso concomitante de salmeterol y darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS		
Metadona dosis individual que	R(-) metadona AUC: ↓ 16%	Ningún ajuste de la dosis de metadona es necesario al

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
varía de 55 mg a 150 mg una vez al día	C_{min} ↓ 15% C_{max} ↓ 24%	iniciar la administración conjunta con Darunavir/ritonavir. Sin embargo, debido a la inducción del metabolismo producida por ritonavir, puede ser necesario un aumento de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un período más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% C_{min} ↔ C_{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% C_{min} ↑ 71% C_{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔ C_{min} ND C_{max} ↔	No se ha establecido la relevancia clínica del aumento de los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina. El ajuste de la dosis de buprenorfina puede no ser necesario cuando se administra conjuntamente con Darunavir/ritonavir, pero se recomienda un control clínico cuidadoso para detectar signos de toxicidad por opiáceos.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% C_{min} ↓ 62% C_{max} ↓ 32% noretindrona AUC ↓ 14% C_{min} ↓ 30% C_{max} ↔	Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando los anticonceptivos estrogénicos se administran conjuntamente con Darunavir y dosis bajas de ritonavir. En las pacientes que utilicen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben monitorizarse clínicamente los signos de deficiencia de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		estrógenos.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Tratamiento de la disfunción eréctil. Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción #, se observó una exposición sistémica comparable al sildenafil para una ingesta única de 100 mg de sildenafil solo y una ingesta única de 25 mg de sildenafil coadministrado con Darunavir y dosis bajas de ritonavir.	El uso concomitante de inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir debe realizarse con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de Darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial Sildenafil Tadalafil	No ha sido estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil.	No se ha establecido una dosis segura y efectiva de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar coadministrada con darunavir y dosis bajas de ritonavir. Hay un mayor potencial de eventos adversos asociados con el sildenafil (incluidos trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, la administración conjunta de darunavir con dosis bajas de ritonavir y sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
		<p>contraindicada.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta de tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir y dosis bajas de ritonavir.</p>
INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 20 mg una vez al día	#darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede coadministrarse con inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de dosis.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zoldipem	No ha sido estudiado Los sedantes/hipnóticos se metabolizan ampliamente por CYP3A. La administración conjunta con Darunavir/ritonavir puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra Darunavir con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos. Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con triazolam.
Midazolam (oral) Triazolam	Según los datos de otros inhibidores de CYP3A, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando se administra midazolam por vía oral con Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con Darunavir administrado conjuntamente con dosis bajas de ritonavir, puede causar un gran aumento en la concentración de este benzodicepina. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir está contraindicado con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3); mientras que se debe tener precaución con la administración conjunta de Darunavir con dosis bajas de ritonavir y midazolam parenteral. Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con Darunavir con una dosis baja de ritonavir, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones sobre co-administración
	inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	en un entorno similar, lo que garantiza un control clínico cercano y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.

† La eficacia y seguridad del uso de Darunavir con ritonavir de 100 mg y cualquier otro IP de VIH (por ejemplo, (fos) amprenavir, nelfinavir y tipranavir) no se ha establecido en pacientes con VIH. De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Después de iniciar la terapia con Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas, se debe aconsejar a los pacientes que no alteren la dosis, la forma de la dosis o que suspendan la terapia sin consultar con su proveedor de atención médica.

Posología

Pacientes adultos sin tratamiento TAR previo

La pauta posológica recomendada es 1 tableta de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomada con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede utilizar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

En pacientes con tratamiento TAR previo sin mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir (DRV-RAM) * y con plasma VIH-1 ARN <100,000 copias/ml y recuento de



células +CD4 + ≥ 100 células x 106/l (ver sección 4.1) se puede usar un régimen de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede usar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

En todos los otros pacientes previamente tratados con TAR o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no esté disponible, la pauta posológica recomendada es Darunavir 600 mg dos veces al día tomados con ritonavir 100 mg dos veces al día con alimentos.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Pacientes pediátricos sin tratamiento TAR previo (de 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)

La pauta posológica recomendada es 1 tableta de 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día tomada con alimentos.

Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (de 3 a 17 años de edad y al menos 40 kg)

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

En pacientes previamente tratados con TAR que no tienen DRV-RAM * y que tienen ARN del VIH-1 en plasma $<100,000$ copias/ml y recuento de células CD4 + ≥ 100 células x 106/l (ver sección 4.1) se puede usar un régimen de Darunavir 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos. Darunavir/Ritonavir 400/50 mg Tabletas se puede usar para construir el régimen de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto e IPP, por cuanto no se encontró en los 5950 folios.

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

3.1.6.3. SLINDA

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 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
- 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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

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	

Acta No. 25 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 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	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	

Acta No. 25 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 vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	

Acta No. 25 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



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. 25 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. 25 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. 25 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. 25 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 dado que el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019

3.1.6.4. XOLYXA®

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

Mielosupresión:

Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos:

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

Lipasa sérica:

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

Potencial proarrítmico:

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Inductores del CYP3A:

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

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

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

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 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 $50.000 \times 10^6/L$.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

3.1.6.5. LAFAXIN®

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

Composición: Tabletas de liberación prolongada

- Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.
- Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.
- Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.
- Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 25 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

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

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

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

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los

Acta No. 25 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





pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

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

Síndrome de serotonina:

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

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glaucoma de ángulo estrecho:

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

Presión sanguínea:

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

Ritmo cardíaco:

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

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

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

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

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

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

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

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo 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.

Agresión:

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

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

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

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

Acatisia / inquietud psicomotora:

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

Boca seca:

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

Diabetes:

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

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

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

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-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 (≥1 / 10), frecuentes (≥1 / 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1 / 1.000 a < 1/100), raras (≥1 / 10.000 a < 1 / 1,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del					Reacción anafiláctica

Acta No. 25 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
sistema inmunológico					
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida*, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatasia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclonos, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia			glaucoma de

Acta No. 25 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
		visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinitus			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
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor		Angioedema , reacción de fotosensibilidad		síndrome de Stevens - Johnson , eritema

Acta No. 25 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
	nocturno		equimosis , erupción cutánea, alopecia		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 administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en

Acta No. 25 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
					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 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,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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)

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Los aumentos 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.

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 utilizarse durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

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

Acta No. 25 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 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 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

Acta No. 25 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

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.

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. LEVETIRACETAM 500 MG

Expediente : 20115343
Radicado : 20181247233 / 20191084199
Fecha : 07/05/2019

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Tecnoquimicas S.A
Fabricante : Tecnoquimicas S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003946 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención del producto Levetiracetam 500 mg tabletas fabricado por Tecnoquímicas S.A. de frente al producto de la referencia Keppra 500 mg tabletas de UCB Pharma.

3.1.7.2. KEPERTAN 1000 MG

Expediente : 20025588
Radicado : 20181226718 / 20191090364
Fecha : 15/05/2019
Interesado : A-H-Robins S.A.S.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002942, emitido mediante Acta No. 38 de 2018, numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 38 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Kepertan 1000 mg (Levetiracetam 1000 mg tabletas) fabricado por Colompack SA, frente al producto de la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia Kepra 1000 mg (Levetiracetam 1000 mg tabletas) fabricado por UCB PHARMA SA.

3.1.7.3. RIVAROXABAM 10 MG

Expediente : 20158693
Radicado : 20191029538 / 20191111435
Fecha : 29/07/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005949 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución del producto Ribaroxan 10 mg tabletas recubiertas fabricado por Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali Colombia frente al biolote.

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de su competencia para obtención de registro sanitario nuevo, entre ellos la transferencia de tecnología en fabricación y analítica del fabricante Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali frente a Medley Farmaceutica Ltda con domicilio en Brasil.

3.1.7.4. RIVAROXABAM 15 MG

Expediente : 20158705
Radicado : 20191029616/20191111439/20191144055
Fecha : 29/07/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005950 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución del producto Rivaroxaban 15 mg tabletas frente al producto Ribaroxaban 20 mg fabricados por Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali Colombia.

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de su competencia para obtención de registro sanitario nuevo, entre ellos la transferencia de tecnología en fabricación y analítica del fabricante Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali frente a Medley Farmaceutica Ltda con domicilio en Brasil.

3.1.7.5. RIVAROXABAM 20 MG

Expediente : 20158636
Radicado : 20191028544/20191111432/ 20191144057
Fecha : 29/07/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005953 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El estudio de bioequivalencia para el producto Ribaroxan 20 mg tabletas fabricado por Laboratorios Medley Farmaceutica Ltda con domicilio en Brasil frente al producto de la referencia Xarelto 20 mg tabletas de Bayer.
- Los perfiles de disolución del producto Ribaroxan 20 mg tabletas fabricado por Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali Colombia frente al biolote.

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de su competencia para obtención de registro sanitario nuevo, entre ellos la transferencia de tecnología en fabricación y analítica del fabricante Sanofi Aventis de Colombia con domicilio en Cali frente a Medley Farmaceutica Ltda con domicilio en Brasil.

3.1.7.6. ERLOTINIB 150 MG

Expediente : 20146021
Radicado : 20181110911 / 20191117398 / 20191119429
Fecha : 25/06/2019
Interesado : Cipla LTD.
Fabricante : Cipla LTD.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004514 emitido mediante Acta No. 25 de 2018 numeral 3.1.7.3 y anexo al expediente, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Erlotinib 150 mg Tabletado fabricado por Cipla LTD, Verna Indl, Estate, Goa, 403722, India, frente al producto de la referencia Tarceva 150 mg film-coated tablets. Roche Registration Limited, U.K.

3.1.7.7. ERLOTINIB 100 MG

Expediente : 20146016
Radicado : 20181110872 / 20191116066 / 20191119428
Fecha : 25/06/2019
Interesado : Cipla LTD.
Fabricante : Cipla LTD.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004513 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.1 y anexo al expediente, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Erlotinib Tabletas 100 mg fabricado por Cipla LTD. Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

1. El certificado de BPM que allegan cumple como soporte de centro certificado basado en la circular No. 1000-113-18, sin embargo una vez verificada el acta de visita para la certificación de BPM se evidenció que no se revisó la prueba de disolución en el ítem de control de calidad, perfiles de disolución y validación de metodologías analíticas.
2. No allega validación analítica completa para cada uno de los perfiles de disolución sin surfactante, correspondiente a los diferentes pH (1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad). Así mismo allegaron una validación que corresponde al método de disolución como prueba de control de calidad; sin embargo esta no es aplicable a los diferentes medios de disolución de los pH de cada perfil de disolución.
3. Allegan cromatogramas representativos de blancos (medios de disolución a diferentes pH), soluciones muestra y estándares con el fin de demostrar que para el blanco no existe interferencia en el tiempo de retención de Erlotinib (parámetro de especificidad); sin embargo esta información no es suficiente para soportar todos los parámetros adicionales que requiere una validación de una metodología analítica de cada pH, tales como: límite de cuantificación (LLOQ), precisión, exactitud, linealidad, entre otros.
4. El interesado presentó tablas de resultados de perfiles de disolución a diferentes pH (1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad) sin surfactante, sin embargo no se evidencia datos primarios que soporten las tablas presentadas; así mismo los cromatogramas allegados solo corresponden a un solo punto de tiempo (45 min) para los pH de 1.2, 4.5, 6.8, por lo que no se evidencia cromatogramas representativos para otros puntos de tiempo (10, 15, 20, 30 y 60 minutos).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, en el acta de visita de BPM de Cipla no se evidencia la revisión de la prueba de Disolución/ perfiles de disolución.

3.1.7.8. TAMOXIFENO 20 MG TABLETA

Expediente : 20158797
Radicado : 20191026044
No. Intención : 2019002188
Fecha : 09/02/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Salutas Pharma GMBH, Alemania

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Aclarar la solicitud, en atención a que indica que el registro sanitario es para la concentración de 20mg, sin embargo allega información para bioequivalencia solo para la concentración de 40mg.**
- **Justificar el periodo de lavado de tan solo 8 semanas, teniendo en cuenta el tiempo de vida media del metabolito activo N- desmetiltamoxifeno.**
- **Considerando que se reclutaron 26 sujetos y el análisis estadístico se realizó con 24 de ellos, indique las razones de los abandonos o retiradas de los dos sujetos.**
- **Allegar los cromatogramas (20%) de los voluntarios en el estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio.**
- **Allegar la validación de la metodología bioanalítica, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Adjuntar la carta de aprobación del protocolo por parte de un comité de ética certificado.**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia y fecha de caducidad tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 1995, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.9. REMBRE 70 MG

Expediente : 20115461
Radicado : 20191063717
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta contiene 70 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

- **Allegar datos primarios y cromatogramas de análisis y valoración del estándar secundario Dasatinib del lote DA-172-4-170103, allegar certificado de estándar primario utilizado.**
- **Aclarar los resultados obtenidos en la evaluación del parámetro precisión de la validación, ya que no se reportan los resultados del ensayo con la menor variación del flujo (0.6mL/min) y los resultados reportados no se ajustan a la condición propuesta $1.1\text{mL/min} \pm 0.5\text{mL/min} = 1.6\text{mL/min}$.**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar como realizaron la cuantificación del analito posterior a la disolución en un muestreo de tres días diferentes para el medicamento Rembre 50mg en medio de Control de calidad y a pH=1.2**

3.1.7.10. ÁCIDO VALPROICO 250 MG

Expediente : 20116613
Radicado : 20191094969
Fecha : 21/05/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Ácido valproico

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Unificar la forma farmacéutica en la información allegada de liberación retardada o cubierta entérica, allegar el radicado de la solicitud de inclusión a normas farmacológicas por cuanto no hace parte del listado de norma farmacológica septiembre 2019.**
- **Aclarar por qué en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) Código: ASS-RSA-FM079, la información del producto de referencia es con concentración de 250mg de ácido valproico**
- **Allegar la estabilidad natural del producto del test utilizado en el estudio, por cuanto en la información allegada no reporta fecha de vencimiento.**
- **Allegar los perfiles dando cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016 numerales 10.3.2.2 y 10.6 para productos de liberación retardada que indica a los pH 1,2 durante dos horas y tampón de 6.8.**
- **Allegar la validación completa de los perfiles a los pH realizados, con soporte cromatografico los cuales deben contener información que permita trazabilidad (20% del total obtenido que sea representativo de todas las pruebas realizada) con los datos primarios.**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar el certificado de análisis del producto referencia y los productos los cuales deben evidenciar la información la potencia de los mismos.**
- **Tener en cuenta que la aceptación de estudios farmacocinéticos para producto con ácido valproico 250mg con cubierta entérica está condicionada al concepto final del estudio de bioequivalencia in vivo presentado ante el Instituto bajo el radicado 20191089884 y del cumplimiento para optar a bioexención por proporcionalidad de acuerdo a la resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.11. CAPEC® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20060296
Radicado : 20191043727 / 20191096931
Fecha : 23/05/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit VI

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de linealidad dentro de la validación, aclarar cuantas soluciones fueron preparadas, cuantas lecturas fueron tomadas para cada concentración y como fue calculado el %RSD para aceptar el criterio de aceptación.**
- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de límite de cuantificación dentro de la validación, los resultados obtenidos y su relación con el menor valor de cuantificación del rango propuesto (20%).**
- **Aclarar la diferencia de metodologías propuestas y desarrolladas para valorar la concentración de capecitabina en el ensayo de validación de valoración, solubilidad y la validación de compuestos relacionados (por HPLC) y para disolución (Espectrofotometría UV).**

Acta No. 25 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

- **Adjuntar el 20% de cada uno los espectros UV de los tres ensayos de cuantificación para las disoluciones de los pH's 1,2; 4,5 y 6,8.**

3.1.7.12. PREGALEX 75 MG COMPRIMIDOS PREGALEX 150 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 20039987
Radicado : 2016138792 / 20181053391 / 20191050892
Fecha : 20/03/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A

Composición:

Cada tableta contiene 75 mg de Pregabalina
Cada tableta contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000513 emitido mediante Acta No. 22 de 2018 SEM numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Pregabalina 150 mg tabletas fabricado por Laboratorios Andrómaco S.A. frente al producto de la referencia Lyrica de Pfizer.

Adicionalmente, no se recomienda aceptar los perfiles de disolución para el producto Pregabalina 75 mg tabletas por cuanto no se allegó evidencia que permita dar confiabilidad a los datos reportados, por cuanto se evidenció cambio en el nombre y en la fecha en algunos de los cromatogramas que corresponden a información crítica en el reporte de los datos primarios.

3.1.7.13. RAGILEG 0.5 mg

Expediente : 20152987

Acta No. 25 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 : 20181219803 / 20191048562 / 20191020180
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Euroderma LTDA
Fabricante : Laboratorios Legd S.A.

Solicitud: El grupo de apoyo a la sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.40, aplica para los productos Ragileg 0,5 mg (Rasagilina 0,5 mg tabletas) y Ragileg 1,0 mg (Rasagilina 1,0 mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.40 en el sentido de indicar que el concepto dado en el Acta citada aplica para los productos Ragileg 0,5 mg (Rasagilina 0,5 mg tabletas) y Ragileg 1,0 mg (Rasagilina 1,0 mg).

3.1.7.14. ALGIPROFEN

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

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

3.1.7.15. TAVIST 850 MG TABLETAS

Expediente : 20160895
Radicado : 20191059723 / 20191059723
No. Intención : 2018001712

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 01/04/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.S.
Fabricante : Village Jawaharpur, Tehsil Dera Bassi, District S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 850 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Allegar el informe de monitorización del estudio realizado por el patrocinador.**
- **Aclarar porque en el formulario reportan 2 abandonos, sin embargo, allegan datos para los 24 voluntarios y están incluidos en el análisis estadístico.**

3.1.7.16. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905
Radicado : 20191065260
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

3.1.7.17. INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722

Acta No. 25 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 : 20191058066
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

3.1.7.18. URALNESS 1,5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20161423
Radicado : 20191066861
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.A
Fabricante : Ind-Swift Limited

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191136632
Fecha : 18/07/2019

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 75 mg de Palbociclib
- Cada cápsula dura contiene 100 mg de Palbociclib
- Cada cápsula dura contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Acta 14 de 2017, numeral 3.1.1.13.

Indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el Cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (hr) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2) negativo:

- con letrozol, como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas.
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Acta 11 de 2019 numeral 3.1.9.3

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de san juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Neutropenia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con reampla®. En los pacientes que recibieron reampla® en combinación con letrozol (estudio 1 y 2) o fulvestrant (estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en grado 3 y grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia reampla® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (tabla 2).

Infecciones

Dado que reampla® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con reampla® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con reampla® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado (consulte la sección 4.8 reacciones adversas).

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CDSv12.0 de 20 de Marzo de 2019
- Información para Prescribir Versión CDSv12.0 de 20 de Marzo de 2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente



Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 (≥ 1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)
ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1 • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) <p>Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.



Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
--------------------------------------	---

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica toxica.

i. EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT) . In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABC_{inf}) y la exposición pico observada en plasma (C_{max}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado. Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutin, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® Cápsulas.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de REAMPLA[®] 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABC_{inf} (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de REAMPLA[®] cápsulas con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de REAMPLA[®] cápsulas 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA[®] cápsulas debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA[®] en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistemáticamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistemáticamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o NCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas

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

Nueva dosificación:

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.



Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1

Acta No. 25 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

- Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente)
Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA[®] en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA[®] es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Acta No. 25 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





Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica toxica.

i. EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABC_{inf}) y la exposición pico observada en plasma (C_{max}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado. Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max}

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® Cápsulas.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de REAMPLA® 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABC_{inf} (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de REAMPLA® cápsulas 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® cápsulas debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistemáticamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistemáticamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o NCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la IPP versión CDSv12.0 de 20 de Marzo de 2019. En cuanto al inserto el interesado no lo allego, para su evaluación debe allegarlo.

3.1.9.2. EPAMIN PARENTERICO 50 MG/ML x 5 MI

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 24335
Radicado : 20191138739
Fecha : 22/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril contienen 250 mg de Fenitoína Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoina, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoina está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoina con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de utilización

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales

La fenitoina no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada. La fenitoina no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Acta No. 25 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





Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento) en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa. La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoina dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoina cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoina, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoina, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos. Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoina en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoina debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoina libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoina libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes. Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

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.

Suicidio

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con anti-epilépticos para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoina.

Efecto cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular.

En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte.

Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga i.v. De fenitoina.-reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- la fenitoina se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad local (incluido el síndrome del guante púrpura)

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoina intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoina se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como "síndrome del guante morado"). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular. La administración intramuscular de fenitoina puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitios de inyección (ver 4.2. Posología y método de administración).

Síndrome de hipersensibilidad / reacción a los medicamentos con fenitoina a y síntomas sistémicos.

El síndrome de hipersensibilidad (hss) o la reacción a los medicamentos con fenitoina a y síntomas sistémicos (dress) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoina. Algunos de estos eventos fueron mortales o amenazaron a la vida. Por lo general, aunque no siempre, el hss/dress se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y fenitoina a. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoina si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hss/dress se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoina u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves

La fenitoina puede causar eventos adversos serios, raros tales como: dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens- johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net), los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de hss/dress y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que discontinúe el tratamiento si aparece rash.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoina. El riesgo de reacciones cutáneas graves y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoina puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar ssj/net y la presencia del antígeno leucocitario humano hla-b*1502, una variante alélica heredada del gen hla b, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el hla-b1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de ssj/net en pacientes de ascendencia asiática asociado con ssj/net incluyendo fenitoina. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con ssj/net, incluyendo la fenitoina, en pacientes hla-b*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoina, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, se podría asociar con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de stevens-johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica (net).

Lesión hepática

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoina. Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que raramente serían fatales. Con la fenitoina se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con hss/dress.

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar síntomas precoces de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoina, ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoina debe ser retirada inmediatamente y nunca administrada de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoina puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema hematopoyético

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de administración de fenitoina. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea. Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoina y el desarrollo de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de hss/dress. En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoina, podría ocurrir una disminución del control de los convulsiones.

Efecto sobre el sistema nervioso central

Si los niveles séricos de fenitoina permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoina; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoina.

Efecto metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoina con exacerbación de fenitoina, se debe tener precaución cuando se use el fármaco en pacientes que padezcan esta enfermedad. Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoina también podría aumentar los niveles de glucosa.

Mujeres en edad fértil

La fenitoina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoina puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Información para el paciente

A los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica. La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar un rash cutáneo.

Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares acerca de la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y Síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar de inmediato, sin importar la severidad. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequeal o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios con animales, la fenitoina no tuvo ningún efecto directo en la fertilidad.

Uso en el embarazo

La fenitoina atraviesa la placenta humana. Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos, sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidos.

Los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos entre los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no se pueden considerar adecuados para probar una relación definitiva de causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos, para la obtención de datos adecuados de la teratogenicidad de los fármacos en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes que la farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsivante, dan a luz infantes normales.

Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir convulsiones mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar status epiléptico acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida. En los casos individuales, donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, se podría considerar la discontinuación del fármaco desde antes y durante el embarazo, aunque no se puede establecer con alguna confianza que aún las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deberá tener en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo. Además de los reportes de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una mayor frecuencia de malformaciones congénitas tales como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoina y otros fármacos anticonvulsivantes, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia en uñas y dedos, deficiencia en el crecimiento prenatal (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoina, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente se asocian con retraso del crecimiento intrauterino por otras causas.

Se han producido algunos reportes aislados de malignidades, incluso de neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoina durante el embarazo.

La fenitoina solo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamientos alternativos. Una elevada proporción de las pacientes, presentan aumento de la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoina. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoina es en especial útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas, en bebés nacidos de madres epilépticas que están recibiendo fenobarbital y/o fenitoina. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrársela a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del parto.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoina puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales.

La fenitoina es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Uso en madres en período de lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante, en las mujeres que estén tomando este fármaco, ya que aparentemente la fenitoina se secreta en bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de fenitoina en la leche materna es aproximadamente una tercera parte de la correspondiente concentración plasmática materna.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos u operar maquinaria potencialmente peligrosa, hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para involucrarse en esas actividades.

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
- Inseto Versión CDS versión 23.0 de 14 de Mayo de 2019
- Información para Prescribir Versión CDS versión 23.0 de 14 de Mayo de 2019

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Generalidades.

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína están formuladas con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL (pediátrica) y 125 mg/5 mL) y en fenitoína tabletas. Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Pudiesen ser necesarias las determinaciones de niveles séricos de fenitoína, para lograr ajustes de dosificación óptimos.

El control óptimo, sin síntomas clínicos de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral se puede administrar como una inyección en bolo intravenoso (IV) lento o mediante una infusión IV.

La rápida infusión puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos. Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con el uso de fenitoína intravenosa, la fenitoína oral debe ser usada siempre que sea posible.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se administra en forma diluida, fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina normal. La fenitoína parenteral no se debe añadir a dextrosa o a soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína intravenosa debe administrarse directamente en una vena central o periférica grande mediante un catéter de calibre grande. Antes de la administración, deberá someterse a prueba la permeabilidad del catéter IV con un lavado de solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral deberá realizarse un lavado con solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a alcalinidad de la solución.

Administración en Bolo.

Un bolo parenteral de fenitoína debe ser inyectado lentamente, sin exceder 50 mg/min en los adultos, usando una vena grande y una aguja de calibre grande o un catéter intravenoso. Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión.

Para administrarla por infusión, la fenitoína parenteral se debe diluir en 50-100 mL de solución salina normal, de forma que la concentración final de fenitoína en la solución no exceda 10 mg/mL. La administración se debe iniciar inmediatamente después de preparar la mezcla y se debe completar en el lapso de una hora (la mezcla para infusión no se debe refrigerar). Se debería usar un filtro en-línea (0,22-0,50 micrones). Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

La dosis no debe exceder 50 mg/minuto, intravenosamente en los adultos, y no debe exceder 1 - 3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños o 50 mg/minuto, el que sea más lento. Existe un margen relativamente pequeño entre las dosis del efecto terapéutico completo y las dosis mínimas tóxicas de este fármaco

En las ocasiones que se pudiese requerir la administración intramuscular (por ej. en el postoperatorio de pacientes comatosos), se debe administrar una dosis intramuscular suficiente para mantener el nivel sérico dentro del rango terapéutico. Cuando se reasuma la dosificación oral después del uso IM, la dosis oral se debe ajustar para compensar la absorción IM lenta y continua, para así evitar síntomas de toxicidad. Para evitar la acumulación del fármaco debida a la absorción desde depósitos musculares, se recomienda que durante la primera semana de regreso a la fenitoína oral, se disminuya la dosis a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis IM).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estatus Epiléptico y crisis tónico clónica.

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La absorción de la fenitoína en los neonatos y niños, podría ser poco confiable después de la administración oral. Una dosis de carga intravenosa de 15-20 mg/kg de fenitoína, usualmente producirá concentraciones séricas dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco se debe inyectar lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/minuto, y no exceder la dosis de 50mg por minuto, la velocidad que sea más lenta.

Es esencial el monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión sanguínea. El paciente debe ser observado para identificar signos de depresión respiratoria. Se recomienda la determinación de los niveles séricos de fenitoína, cuando se use la fenitoína para manejar un status epiléptico, así como el establecimiento subsiguiente de la dosis de mantenimiento.

Otras medidas incluirían la administración concomitante de una benzodiazepina intravenosa, como el diazepam, o de un barbitúrico intravenoso de acción corta, que se requieren para un control más rápido de las convulsiones, en virtud de la lenta velocidad de administración requerida por la fenitoína.

Si la administración de la fenitoína parenteral no elimina las convulsiones, se debería considerar el uso de otros agentes anticonvulsivantes, barbitúricos intravenosos, anestesia general u otras medidas apropiadas.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del status epiléptico, ya que el alcance de concentraciones pico podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizada debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

Neurocirugía.

Dosis profiláctica - 100 a 200 mg (2 a 4 mL) intramuscularmente, con intervalos de aproximadamente 4 horas durante la cirugía y continuándola durante el período postoperatorio. Cuando se requiera la administración intramuscular en un paciente previamente estabilizado por vía oral, es necesario realizar ajustes compensatorios de la dosis, para mantener los niveles séricos terapéuticos. Cuando se use la vía intramuscular, el

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármaco se debe administrar en inyección intramuscular profunda. Para mantener dichos niveles, se requiere una dosis intramuscular que sea 50% mayor que la dosis oral que se estaba usando. Cuando el paciente retorne a la administración oral, la dosis debe ser disminuida en un 50% de la dosis oral original durante una semana, para prevenir niveles séricos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios del tejido intramuscular.

Si el paciente requiriese más de una semana de fenitoína IM, se deberían explorar otras vías de administración, como sería la intubación gástrica. Para períodos de tiempo menores de una semana, el paciente que viene de recibir administración IM debe recibir ahora la mitad de la dosis oral original, durante el mismo período de tiempo durante el cual recibió la fenitoína IM. El monitoreo de los niveles séricos, ayudará a prevenir una caída por debajo del rango subterapéutico. Las determinaciones de los niveles séricos son especialmente útiles, cuando se sospechen posibles interacciones de fármacos.

Posología en Poblaciones Especiales.

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización.

Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos la depuración de fenitoína se disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menos frecuentes

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de utilización.

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento).en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

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.

Suicidio.

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben monitorizarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas a cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efecto Cardiovascular.

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.- Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura).

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitio de inyección

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron mortales o amenazaron a la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves.

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como Pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Angioedema.

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS. Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar síntomas precoces de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser retirada inmediatamente y nunca administrada de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético.

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS. En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de los convulsiones.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central.

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto Metabólico.

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles de glucosa.

Mujeres en edad fértil.

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo

Excipientes con efecto conocido.

La solución de fenitoína sódica IV contiene el excipiente propilenglicol. El uso prolongado mayor a 24 horas podría resultar en toxicidad por propilenglicol (incluida la hemólisis, la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), la hiperosmolalidad, la acidosis láctica y la insuficiencia renal), especialmente en pacientes con disfunción renal y / o hepática preexistente o cuando –se administra conjuntamente con cualquier otro producto que contenga propilenglicol o un sustrato propilenglicol de alcohol deshidrogenasa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar toxicidad por propilenglicol, incluida la medición de la brecha aniónica.

Información para el Paciente.

A los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica. La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar erupción cutánea.

Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares acerca de la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar de inmediato, sin importar la severidad. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia.

Acta No. 25 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

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

Se informó acerca de las siguientes reacciones adversas con fenitoína (frecuencia desconocida; no es posible estimarse con los datos disponibles):

Sistémicos: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Cardiovascular: Se ha observado paro cardíaco/asistolia, bradicardia e hipotensión

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla, coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo.

También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento a largo plazo con fenitoína, se ha observado una polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Trastorno hepático agudo, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea, y estreñimiento

Sistema Hematopoyético: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se ha reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Inmunológico:(HSS/DRESS), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas, se ha reportado Angioedema).

Sitio de Inyección: Se han reportado irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y desprendimiento de piel, con y sin la extravasación de la fenitoína intravenosa. Se han reportado también edema, decoloración y dolor distal al sitio de inyección (descritos como “síndrome del guante purpura”)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal.

Sistema dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido rash escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es un rash morbiliforme (tipo-sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, han incluido dermatitis vesiculares, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, SJS y NET (. Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto

Nuevas interacciones

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Interacciones con fármacos.

La fenitoína está extensamente ligada a las proteínas de suero o plasma y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad por el fármaco.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizantes de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Son varios los fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectadas por la fenitoína. Las determinaciones de los niveles séricos de fenitoína, son especialmente útiles cuando se sospecha de alguna interacción de fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones más comunes de fármacos.

Fármacos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.



La Tabla 1 resume las clases de fármacos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 1 Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína.

Clases de Fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos/Agentes antiinflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol - trimetoprim Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Fluorouracilo Capecitabina
Benzodiazepinas /Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de la de HMG-CoA reductasa	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

Fármacos que podrían disminuir los niveles séricos de la fenitoína.

La Tabla 2 resume las clases de fármacos que potencialmente disminuirían los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 2 Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Rifampicina Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contienen calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, se deben distanciar para prevenir problemas en la absorción.

Fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína.

La Tabla 3 resume las clases de fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Tabla 3 Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían ser alterados por la fenitoína.

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos que pueden ser alterados por la fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes Cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver sección 4.4 y 4.6)
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

Aunque no es una interacción de fármacos verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar convulsiones en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio de fármacos.

La fenitoína puede causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés). También puede producir valores inferiores a los esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las pruebas metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

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

Nueva dosificación:

Posología y método de administración.

Generalidades.

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína están formuladas con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL (pediátrica) y 125 mg/5 mL) y en fenitoína tabletas. Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Pudiesen ser necesarias las determinaciones de niveles séricos de fenitoína, para lograr ajustes de dosificación óptimos.

El control óptimo, sin síntomas clínicos de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral se puede administrar como una inyección en bolo intravenoso (IV) lento o mediante una infusión IV.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La rápida infusión puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos. Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con el uso de fenitoína intravenosa, la fenitoína oral debe ser usada siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina normal. La fenitoína parenteral no se debe añadir a dextrosa o a soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína intravenosa debe administrarse directamente en una vena central o periférica grande mediante un catéter de calibre grande. Antes de la administración, deberá someterse a prueba la permeabilidad del catéter IV con un lavado de solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral deberá realizarse un lavado con solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a alcalinidad de la solución.

Administración en Bolo.

Un bolo parenteral de fenitoína debe ser inyectado lentamente, sin exceder 50 mg/min en los adultos, usando una vena grande y una aguja de calibre grande o un catéter intravenoso. Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión.

Para administrarla por infusión, la fenitoína parenteral se debe diluir en 50-100 mL de solución salina normal, de forma que la concentración final de fenitoína en la solución no exceda 10 mg/mL. La administración se debe iniciar inmediatamente después de preparar la mezcla y se debe completar en el lapso de una hora (la mezcla para infusión no se debe refrigerar). Se debería usar un filtro en-línea (0,22-0,50 micrones). Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

La dosis no debe exceder 50 mg/minuto, intravenosamente en los adultos, y no debe exceder 1 - 3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños o 50 mg/minuto, el que sea más lento. Existe un margen relativamente pequeño entre las dosis del efecto terapéutico completo y las dosis mínimas tóxicas de este fármaco

En las ocasiones que se pudiese requerir la administración intramuscular (por ej. en el postoperatorio de pacientes comatosos), se debe administrar una dosis intramuscular

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suficiente para mantener el nivel sérico dentro del rango terapéutico. Cuando se reasuma la dosificación oral después del uso IM, la dosis oral se debe ajustar para compensar la absorción IM lenta y continua, para así evitar síntomas de toxicidad. Para evitar la acumulación del fármaco debida a la absorción desde depósitos musculares, se recomienda que durante la primera semana de regreso a la fenitoína oral, se disminuya la dosis a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis IM).

Estatus Epiléptico y crisis tónico clónica.

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La absorción de la fenitoína en los neonatos y niños, podría ser poco confiable después de la administración oral. Una dosis de carga intravenosa de 15-20 mg/kg de fenitoína, usualmente producirá concentraciones séricas dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco se debe inyectar lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/minuto, y no exceder la dosis de 50mg por minuto, la velocidad que sea más lenta.

Es esencial el monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión sanguínea. El paciente debe ser observado para identificar signos de depresión respiratoria. Se recomienda la determinación de los niveles séricos de fenitoína, cuando se use la fenitoína para manejar un status epiléptico, así como el establecimiento subsiguiente de la dosis de mantenimiento.

Otras medidas incluirían la administración concomitante de una benzodiazepina intravenosa, como el diazepam, o de un barbitúrico intravenoso de acción corta, que se requieren para un control más rápido de las convulsiones, en virtud de la lenta velocidad de administración requerida por la fenitoína.

Si la administración de la fenitoína parenteral no elimina las convulsiones, se debería considerar el uso de otros agentes anticonvulsivantes, barbitúricos intravenosos, anestesia general u otras medidas apropiadas.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del status epiléptico, ya que el alcance de concentraciones pico podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizada debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neurocirugía.

Dosis profiláctica - 100 a 200 mg (2 a 4 mL) intramuscularmente, con intervalos de aproximadamente 4 horas durante la cirugía y continuándola durante el período postoperatorio. Cuando se requiera la administración intramuscular en un paciente previamente estabilizado por vía oral, es necesario realizar ajustes compensatorios de la dosis, para mantener los niveles séricos terapéuticos. Cuando se use la vía intramuscular, el fármaco se debe administrar en inyección intramuscular profunda. Para mantener dichos niveles, se requiere una dosis intramuscular que sea 50% mayor que la dosis oral que se estaba usando. Cuando el paciente retorne a la administración oral, la dosis debe ser disminuida en un 50% de la dosis oral original durante una semana, para prevenir niveles séricos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios del tejido intramuscular.

Si el paciente requiriese más de una semana de fenitoína IM, se deberían explorar otras vías de administración, como sería la intubación gástrica. Para períodos de tiempo menores de una semana, el paciente que viene de recibir administración IM debe recibir ahora la mitad de la dosis oral original, durante el mismo período de tiempo durante el cual recibió la fenitoína IM. El monitoreo de los niveles séricos, ayudará a prevenir una caída por debajo del rango subterapéutico. Las determinaciones de los niveles séricos son especialmente útiles, cuando se sospechen posibles interacciones de fármacos.

Posología en Poblaciones Especiales.

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización.

Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos la depuración de fenitoína se disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menos frecuentes

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.



Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de utilización.

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales.

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento).en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

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.

Suicidio.

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben monitorizarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas a cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto Cardiovascular.

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.-Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura).

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitio de inyección

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron mortales o amenazaron a la vida.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves.

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como Pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Angioedema.

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS. Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar síntomas precoces de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser retirada inmediatamente y nunca administrada de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético.

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS. En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de los convulsiones.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central.

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico.

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles de glucosa.

Mujeres en edad fértil.

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo

Excipientes con efecto conocido.

La solución de fenitoína sódica IV contiene el excipiente propilenglicol. El uso prolongado mayor a 24 horas podría resultar en toxicidad por propilenglicol (incluida la hemólisis, la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), la hiperosmolalidad, la acidosis láctica y la insuficiencia renal), especialmente en pacientes con disfunción

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



renal y / o hepática preexistente o cuando –se administra conjuntamente con cualquier otro producto que contenga propilenglicol o un sustrato propilenglicol de alcohol deshidrogenasa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar toxicidad por propilenglicol, incluida la medición de la brecha aniónica.

Información para el Paciente.

A los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica. La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar erupción cutánea.

Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares acerca de la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar de inmediato, sin importar la severidad. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequeal o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables.

Se informó acerca de las siguientes reacciones adversas con fenitoína (frecuencia desconocida; no es posible estimarse con los datos disponibles):

Sistémicos: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Cardiovascular: Se ha observado paro cardíaco/asistolia, bradicardia e hipotensión

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla, coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo.

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento a largo plazo con fenitoína, se ha observado una polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Trastorno hepático agudo, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea, y estreñimiento

Sistema Hematopoyético: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se ha reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Sistema Inmunológico:(HSS/DRESS), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas, se ha reportado Angioedema).

Sitio de Inyección: Se han reportado irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y desprendimiento de piel, con y sin la extravasación de la fenitoína intravenosa. Se han reportado también edema, decoloración y dolor distal al sitio de inyección (descritos como “síndrome del guante purpura”)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal.

Sistema dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido rash escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es un rash morbiliforme (tipo-sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, han incluido dermatitis vesiculares, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, SJS y NET (. Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Interacciones con fármacos.

La fenitoína está extensamente ligada a las proteínas de suero o plasma y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad por el fármaco.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizantes de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Son varios los fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectadas por la fenitoína. Las determinaciones de los niveles séricos de fenitoína, son especialmente útiles cuando se sospecha de alguna interacción de fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones más comunes de fármacos.

Fármacos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.

La Tabla 1 resume las clases de fármacos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 1 Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína.

Clases de Fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos/Agentes antiinflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano



Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol - trimetoprim Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Fluorouracilo Capecitabina
Benzodiazepinas /Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H₂	Cimetidina
Inhibidores de la de HMG-CoA reductasa	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina
---	---

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

Fármacos que podrían disminuir los niveles séricos de la fenitoína.

La Tabla 2 resume las clases de fármacos que potencialmente disminuirían los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 2 Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Rifampicina Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contienen calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, se deben distanciar para prevenir problemas en la absorción.

Fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína.

La Tabla 3 resume las clases de fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:



Tabla 3 Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían ser alterados por la fenitoína.

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos que pueden ser alterados por la fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (Tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes Cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver sección 4.4 y 4.6)
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

Aunque no es una interacción de fármacos verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar convulsiones en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio de fármacos.

La fenitoína puede causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés). También puede producir valores inferiores a los

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las pruebas metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para Prescribir Versión CDS versión 23.0 de 14 de Mayo de 2019. En cuanto al inserto, no se allegó. El inserto debe ser enviado para evaluación

3.1.9.3. TERRAMICINA® UNGÜENTO OFTÁLMICO

Expediente : 20134450
Radicado : 20191134770
Fecha : 16/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de ungüento oftálmico contiene 0.5 g de Oxitetraciclina Clorhidrato equivalente a Oxitetraciclina + 1 IU de Polimixina B Sulfato equivalente a Polimixina B

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico

Indicaciones:

Infecciones producidas por germen sensibles a la tetraciclina y polimixina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir CDS Versión 17Jul2006

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La preparación oftálmica de oxitetraciclina con polimixina B se administra en una cantidad pequeña (aproximadamente de 1 cm) del ungüento. La preparación se debe instilar o aplicar en el saco conjuntival del párpado inferior de 4 a 6 veces al día hasta que la infección desaparezca y se cure completamente. Esto puede tomar de un día a varias semanas dependiendo de la naturaleza y severidad de la infección. En los casos de blefaritis, las escamas y las costras se deben quitar antes de aplicar el medicamento. Para profilaxis, se lleva a cabo el mismo procedimiento un día antes de la operación y subsecuentemente varios días luego de la operación.

Se le debe indicar al paciente que evite contaminar la punta del tubo durante la aplicación del ungüento.

Nuevas precauciones o advertencias

El uso de este fármaco puede dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos.

Considerar su uso durante el embarazo cuando los posibles beneficios sobrepasen a los riesgos potenciales.

Tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Nuevas reacciones adversas

- Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.
- Trastornos del sistema nervioso: sensación de ardor.
- Trastornos oculares: aumento del lagrimeo.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: dermatitis de contacto.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: dolor y sensación de cuerpo extraño

Nuevas interacciones

No existen interacciones conocidas con preparaciones oftálmicas de oxitetraciclina

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir CDS Versión 17Jul2006**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Las preparación oftálmica de oxitetraciclina con polimixina B se administra en una cantidad pequeña (aproximadamente de 1 cm) del ungüento. La preparación se debe instilar o aplicar en el saco conjuntival del párpado inferior de 4 a 6 veces al día hasta que la infección desaparezca y se cure completamente. Esto puede tomar de un día a varias semanas dependiendo de la naturaleza y severidad de la infección. En los casos de blefaritis, las escamas y las costras se deben quitar antes de aplicar el medicamento. Para profilaxis, se lleva a cabo el mismo procedimiento un día antes de la operación y subsecuentemente varios días luego de la operación.

Se le debe indicar al paciente que evite contaminar la punta del tubo durante la aplicación del ungüento.

Nuevas precauciones o advertencias:

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, oxitetraciclina puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, que incluyen hongos. La observación constante del paciente para evaluar esta posibilidad resulta imprescindible. Si aparecen infecciones nuevas durante el tratamiento debido a bacterias u hongos no susceptibles se deben tomar las medidas pertinentes.

La aplicación tópica de oxitetraciclina u oxitetraciclina con polimixina B se deberían complementar con la administración sistémica cuando las infecciones son severas y no responden a la terapia tópica separadamente.

Administración en Niños.

La administración sistémica de tetraciclinas durante el desarrollo dentario (la segunda mitad del embarazo, lactancia y niños hasta la edad de 8 años) podría producir decoloración permanente de los dientes y retraso del desarrollo de la estructura ósea. También se informaron casos de hipoplasia del esmalte. Aunque estos efectos son poco probables luego de la aplicación tópica de tetraciclinas debido a las dosis bajas administradas, se debe considerar la posibilidad de que se produzcan estos efectos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

- **Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.**
- **Trastornos del sistema nervioso: sensación de ardor.**
- **Trastornos oculares: aumento del lagrimeo.**
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: dermatitis de contacto.**
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: dolor y sensación de cuerpo extraño**

Nuevas interacciones:

No existen interacciones conocidas con preparaciones oftálmicas de oxitetraciclina

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la IPP versión CDS Versión 17Jul2006

3.1.9.4. RIOPAN® TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20035572
Radicado : 20191150872
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta masticable contiene 800 mg de Magaldrato + 100 mg de Dimeticona

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones

Enfermedad ácido péptica: esofagitis por reflujo, reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal. Gastritis alcalina, etílica y medicamentosa, dispepsia no ulcerosa, úlcera por stress. Uso concomitante con bloqueadores h2. Tratamiento de mantenimiento para los padecimientos acido-pépticos.

Contraindicaciones

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes. En pacientes con disfunción renal, deberán ser monitoreados los niveles séricos de magnesio y aluminio. Precauciones y advertencias: niños menores de 12 años, pacientes que requieren diálisis. Pacientes con intolerancia a la fructosa hereditaria no reconocida.

Acta No. 25 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS Versión 6.1
- Información para Prescribir CCDS Versión 6.1

Nueva dosificación

1 - 2 tabletas masticables varias veces al día cuando sea necesario o después de las comidas y antes de acostarse. Las tabletas masticables deben ser chupadas o masticadas.

Para la gastritis y la úlcera gástrica: Riopan® se debe tomar 1 hora después de las comidas y antes de acostarse. El tratamiento debe continuar durante al menos 4 semanas, incluso si los síntomas han desaparecido.

Para la úlcera duodenal: Riopan® se debe tomar 1 y 3 horas después de las comidas y antes de acostarse. El tratamiento debe continuar durante al menos 4 semanas, incluso si los síntomas han desaparecido.

Una dosis diaria no se debe exceder de 6400 mg de malgadrato.

Si los síntomas persisten durante más de 2 semanas durante el tratamiento, se debe realizar un examen clínico para excluir cualquier enfermedad maligna

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes. En pacientes con disfunción renal, deberán ser monitoreados los niveles séricos de magnesio y aluminio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI) no deben tomar / recibir este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y también puede producirse el agotamiento de fosfato.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina <30 ml / min) /, el Riopan® solo debe usarse bajo un control regular de los niveles séricos de magnesio y aluminio. Los niveles séricos de aluminio no deben superar los 40 ng / ml.

Pueden aparecer manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio, que pueden incluir hipomagnesemia, hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia y síntomas de absorción excesiva de aluminio, p. Ej. Estreñimiento y encefalopatía inducida por aluminio.

Un pH más alto del jugo gástrico aumenta el riesgo de colonización por organismos patógenos, que por ejemplo en pacientes con ventilación artificial puede conducir a un aumento de la aparición de neumonía nosocomial.

Dado que las tabletas masticables de Riopan® son bajos en sodio, también los pueden tomar los pacientes con presión arterial alta.

Recomendaciones para pacientes diabéticos: una tableta contiene entre 0,03 (400 mg en forma) y 0,07 (800 mg en forma) en unidades de pan.

Riopan® no debe utilizarse en niños menores de 12 años, ya que no hay experiencia suficiente con el tratamiento en este grupo de edad.

En bebés y niños pequeños, se debe tener en cuenta la posibilidad de intolerancia hereditaria a la fructosa no reconocida. Una tableta masticable de Riopan® contiene entre 0.387 (400 mg en forma) y 0.774 g (en forma de 800 mg) de sorbitol, es decir, se consumen hasta 6.2 g de sorbitol después de la dosis diaria máxima recomendada de 6400 mg de Riopan®.

Nuevas reacciones adversas

La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las pautas del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy comunes (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a <1/10); poco común (≥ 1 / 1,000 a <1/100); raro (≥ 1 / 10,000 a <1 / 1,000); muy raros (<1 / 10,000); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia / clase de órganos del sistema *	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos del sistema nervioso						Neurotoxicidad, encefalopatía **
Desórdenes gastrointestinales	Heces blandas				Diarrea	Estreñimiento, náuseas,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						vómitos y dolores abdominales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.					En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en altas dosis, puede producirse toxicidad por aluminio y magnesio. Sus manifestaciones incluyen: Hipomagnesemia (los síntomas incluyen, por ejemplo, enrojecimiento de la piel, sed, hipotensión, somnolencia, pérdida de los reflejos del tendón debido al bloqueo neuromuscular, debilidad, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, coma y paro cardíaco)	Las manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio también incluyen: Hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia

*Los ADR incluidos como términos preferidos se basan en la versión 21.0 de MedDRA.

**En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, las sales de magnesio pueden causar una depresión del sistema nervioso central y el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y puede producirse el agotamiento del fosfato.

El componente sorbitol de las tabletas masticables de magaldrato puede causar problemas estomacales (indigestión) y diarrea.

Nuevas interacciones

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que los antiácidos pueden afectar la absorción de otros medicamentos que se toman al mismo tiempo, en principio, se debe permitir de 1 a 2 horas entre la ingesta de Riopan® y otros medicamentos.

En particular, se ha observado una reducción sustancial en la absorción de tetraciclinas y derivados de quinolona (ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina) durante el uso de antiácidos.

La administración concomitante de Riopan® con digoxina, isoniazida, compuestos de hierro, indometacina y clorpromazina puede provocar un ligero deterioro de su absorción.

La administración concomitante de Riopan® puede conducir a una potenciación del efecto anticoagulante de los derivados de cumarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Durante el embarazo, Riopan® debe usarse solo por un corto tiempo para evitar la carga de aluminio en el feto. En estudios con animales, la administración de sales de aluminio tuvo un efecto perjudicial en la descendencia.

Lactancia

Los compuestos de aluminio pasan a la leche. Debido a la baja absorción, se supone que no hay riesgo para el neonato.

Fertilidad

Los posibles efectos del Riopan® en la fertilidad masculina y femenina se desconocen debido a la falta de datos sobre la fertilidad.

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inseto CCDS Versión 6.1
- Información para Prescribir CCDS Versión 6.1

Nueva dosificación:

1 - 2 tabletas masticables varias veces al día cuando sea necesario o después de las comidas y antes de acostarse. Las tabletas masticables deben ser chupadas o masticadas.

Para la gastritis y la úlcera gástrica: Riopan® se debe tomar 1 hora después de las comidas y antes de acostarse. El tratamiento debe continuar durante al menos 4 semanas, incluso si los síntomas han desaparecido.

Para la úlcera duodenal: Riopan® se debe tomar 1 y 3 horas después de las comidas y antes de acostarse. El tratamiento debe continuar durante al menos 4 semanas, incluso si los síntomas han desaparecido.

Una dosis diaria no se debe exceder de 6400 mg de malgadrato.

Si los síntomas persisten durante más de 2 semanas durante el tratamiento, se debe realizar un examen clínico para excluir cualquier enfermedad maligna

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. En pacientes con disfunción renal, deberán ser monitoreados los niveles séricos de magnesio y aluminio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI) no deben tomar / recibir este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias:

En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y también puede producirse el agotamiento de fosfato.

En pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina <30 ml / min) /, el Riopan® solo debe usarse bajo un control regular de los niveles séricos de magnesio y aluminio. Los niveles séricos de aluminio no deben superar los 40 ng / ml.

Pueden aparecer manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio, que pueden incluir hipomagnesemia, hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia y síntomas de absorción excesiva de aluminio, p. Ej. Estreñimiento y encefalopatía inducida por aluminio.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un pH más alto del jugo gástrico aumenta el riesgo de colonización por organismos patógenos, que por ejemplo en pacientes con ventilación artificial puede conducir a un aumento de la aparición de neumonía nosocomial.

Dado que las tabletas masticables de Riopan® son bajos en sodio, también los pueden tomar los pacientes con presión arterial alta.

Recomendaciones para pacientes diabéticos: una tableta contiene entre 0,03 (400 mg en forma) y 0,07 (800 mg en forma) en unidades de pan.

Riopan® no debe utilizarse en niños menores de 12 años, ya que no hay experiencia suficiente con el tratamiento en este grupo de edad.

En bebés y niños pequeños, se debe tener en cuenta la posibilidad de intolerancia hereditaria a la fructosa no reconocida. Una tableta masticable de Riopan® contiene entre 0.387 (400 mg en forma) y 0.774 g (en forma de 800 mg) de sorbitol, es decir, se consumen hasta 6.2 g de sorbitol después de la dosis diaria máxima recomendada de 6400 mg de Riopan®.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las pautas del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy comunes ($\geq 1/10$); 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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia / clase de órganos del sistema *	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos del sistema nervioso						Neurotoxicidad, encefalopatía **
Desórdenes gastrointestinales	Heces blandas				Diarrea	Estreñimiento, náuseas, vómitos y dolores abdominales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.					En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso	Las manifestaciones de toxicidad por

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



					<p>prolongado en altas dosis, puede producirse toxicidad por aluminio y magnesio. Sus manifestaciones incluyen: Hipormagnesemia (los síntomas incluyen, por ejemplo, enrojecimiento de la piel, sed, hipotensión, somnolencia, pérdida de los reflejos del tendón debido al bloqueo neuromuscular, debilidad, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, coma y paro cardíaco)</p>	<p>aluminio y magnesio también incluyen: Hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia</p>
--	--	--	--	--	--	--

*Los ADR incluidos como términos preferidos se basan en la versión 21.0 de MedDRA.

**En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, las sales de magnesio pueden causar una depresión del sistema nervioso central y el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y puede producirse el agotamiento del fosfato.

El componente sorbitol de las tabletas masticables de magaldrato puede causar problemas estomacales (indigestión) y diarrea.

Nuevas interacciones:

Acta No. 25 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

Dado que los antiácidos pueden afectar la absorción de otros medicamentos que se toman al mismo tiempo, en principio, se debe permitir de 1 a 2 horas entre la ingesta de Riopan® y otros medicamentos.

En particular, se ha observado una reducción sustancial en la absorción de tetraciclinas y derivados de quinolona (ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina) durante el uso de antiácidos.

La administración concomitante de Riopan® con digoxina, isoniazida, compuestos de hierro, indometacina y clorpromazina puede provocar un ligero deterioro de su absorción.

La administración concomitante de Riopan® puede conducir a una potenciación del efecto anticoagulante de los derivados de cumarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Durante el embarazo, Riopan® debe usarse solo por un corto tiempo para evitar la carga de aluminio en el feto. En estudios con animales, la administración de sales de aluminio tuvo un efecto perjudicial en la descendencia.

Lactancia

Los compuestos de aluminio pasan a la leche. Debido a la baja absorción, se supone que no hay riesgo para el neonato.

Fertilidad

Los posibles efectos del Riopan® en la fertilidad masculina y femenina se desconocen debido a la falta de datos sobre la fertilidad.

**3.1.9.5. GLIVEC® 100MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
GLIVEC® 400MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**

Expediente : 19939440 / 19939438
Radicado : 20191150829 / 20191150831
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 25 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





- Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 119,5 mg de Mesilato de Imatinib equivalente a 100 mg de Imatinib Base
- Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 478,0 mg de Mesilato de Imatinib equivalente a 400 mg de Imatinib Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

- tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Imc ph+).
- tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con Imc ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón.
- tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Ila ph+), integrado en la quimioterapia.
- tratamiento de los pacientes adultos con Ila ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (smd/tmp) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (pdgfr).
- tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (ms) sin la mutación d816v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.
- tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (she) o leucemia eosinofílica crónica (lec).
- tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (tegi) de carácter irresecable o metastásico asociados a kit (cd117), es decir, con tegi kit+.
- tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del tegi kit+.
- tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (dfsp) de carácter irresecable, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar glivec con rifampicina u otros inductores

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potentes del cyp3a4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del cyp3a4, sustratos del cyp3a4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del cyp2c9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (véase el apartado interacciones).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotrópina (tsh).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con lmc recién diagnosticada que tomaban glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes.

Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (she) e infiltración oculta de células del she en el miocardio, al inicio del tratamiento con glivec se han observado casos esporádicos de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



choque cardiogénico o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con she/lec y en los pacientes con smd/tmp o ms asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase iii efectuados en pacientes con tegi malignos de carácter irreseccable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase ii realizado en pacientes con tegi malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio b2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (gave), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con lmc, lla y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con glivec.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (slt) en pacientes tratados con glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con glivec.

Reactivación de la hepatitis b

Se han producido reactivaciones de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis b en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis b a fin de identificar los portadores crónicos del virus.

Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis b antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis b (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis b durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis b que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis b durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con glivec. El tratamiento con glivec de pacientes con lmc se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia.

No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con lmc en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con lmc en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

En los pacientes que reciben glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración, tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida ? (agp, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (crcl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (crcl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (crcl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben glivec.

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con glivec. Aunque no se sospecha que glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para el prescriptor y/o INSERTO NPI Ref. No. 2019-PSB/GLC-01049-s del 03 de junio de 2019. Desde folio 21
- Declaración sucinta Versión NSS Ref. No. 2019-PSB/GLC-01049-s del 03 de junio de 2019. Desde folio 65

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento debe ser instaurado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes con neoplasias hemáticas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con una comida y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Las dosis de 400 o 600 mg deben administrarse una vez al día, pero la de 800 mg se administra repartida en dos tomas diarias de 400 mg, una por la mañana y otra por la noche.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, estos pueden disgregarse en un vaso de agua o de jugo de manzana. El número necesario de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de líquido (aproximadamente 50 ml por comprimido de 100 mg y 200 ml por comprimido de 400 mg) y luego se debe revolver la mezcla con una cucharita. Una

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez que el comprimido o los comprimidos se hayan disgregado por completo se debe beber la suspensión de inmediato.

Si el paciente no puede tragar las cápsulas (por ejemplo, pacientes pediátricos), su contenido se disolverá en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. Como en los estudios con animales se observó toxicidad para la función reproductora y puesto que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano, las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que abran las cápsulas deberán manipularlas con cuidado y evitar el contacto cutáneo y ocular con el contenido de las mismas, así como su inhalación. Es imprescindible lavarse las manos inmediatamente después de manipular las cápsulas abiertas.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Se recomienda supervisar sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Glivec en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg/d para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas severas ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas a la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg/d en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg/d como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), respuesta hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de respuesta citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hemática o citogenética conseguida anteriormente.

Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec es de 600 mg/d para los pacientes adultos con LLA Ph+. Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en los SMD/TMP

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SMD o TMP.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en la MS

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con MS sin la mutación D816V de KIT o con estado mutacional desconocido, o para los pacientes que no han conseguido una respuesta satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (hemopatía clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SHE o LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en los TEGI

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con TEGI malignos irresecables o metastásicos es de 400 mg/d.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la resección de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec.

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/d para los pacientes adultos con DFSP.

Ajuste posológico debido a reacciones adversas

Reacciones adversas no hemáticas

Si el uso de Glivec provoca una reacción adversa no hemática severa, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio se haya resuelto. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la severidad inicial del evento.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la concentración de bilirrubina es $>3 \times \text{LSIN}$ (límite superior institucional de la normalidad) o la concentración de transaminasas hepáticas es $>5 \times \text{LSIN}$, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser $<1,5 \times \text{LSIN}$ y las concentraciones de transaminasas $<2,5 \times \text{LSIN}$. Posteriormente, el tratamiento con Glivec puede proseguir con una dosis diaria menor. En los adultos, la dosis debe reducirse de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los pacientes pediátricos de 340 a 260 mg/m²/d.

Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la siguiente tabla.

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (dosis inicial de 100 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	x	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI (dosis inicial de 400 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	x	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (en una dosis de 340 mg/m ²)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	x	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		severa).	3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de $260 \text{ mg}/\text{m}^2$.
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg^c)	^a CAN $<0,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<10 \times 10^9/l$	1. Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Glivec a 400 mg^b . 3. Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a 300 mg^d . 4. Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg^d .	
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	1. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg . 3. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg .	

CAN = cifra absoluta de neutrófilos

^a después de al menos 1 mes de tratamiento.

^b o $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ en pacientes pediátricos.

^c o $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ en pacientes pediátricos.

^d o $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ en pacientes pediátricos.



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan en grado significativo por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg/d. Sin embargo, se recomienda cautela en estos pacientes. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada

Disfunción hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg/d. La dosis puede reducirse en caso de no ser tolerada.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No hay antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+. Los antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos en otras indicaciones son muy escasos o nulos.

La posología en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (mg/m²). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+, se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m² (sin superar un total de 600 mg/d). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. En la LMC cabe la posibilidad, además, de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad en los ensayos clínicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

Nuevas precauciones o advertencias

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes de la CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4, sustratos de la CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos de la CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos)

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotrópina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o severa) deben supervisarse minuciosamente el hemograma de sangre periférica y las enzimas hepáticas

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinófilico (SHE) e infiltración eosinófila oculta en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardiogénico o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende temporariamente la administración de Glivec. Los SMD/TMP y la MS pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragias de grado 3 o 4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado ectasia vascular del antro gástrico (EVAG), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de SLT en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como el imatinib. Algunos casos con implicación de fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que obligaron a un trasplante de hígado o tuvieron desenlace mortal

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En caso que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B. Así mismo, se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB. En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

Pruebas de laboratorio

Hematología

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

Función hepática

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración (subapartado Reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Función renal

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, esta no afecta apenas la farmacocinética de Glivec. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal, debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (Clcr), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (Clcr: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal severa (Clcr < 20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

El tratamiento prolongado con Glivec puede asociarse con un deterioro clínicamente significativo de la función renal. Por ello, la función renal se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento con Glivec y vigilarse estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de disfunción renal. Si se observa una disfunción renal, se iniciarán los cuidados y el tratamiento pertinentes que recomienden las guías terapéuticas habituales.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Glivec en el crecimiento de los pacientes pediátricos. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec

Acta No. 25 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

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir efectos no deseados como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Información para el prescriptor y/o INSERTO NPI Ref. No. 2019-PSB/GLC-01049-s del 03 de junio de 2019. Desde folio 21**
- **Declaración sucinta Versión NSS Ref. No. 2019-PSB/GLC-01049-s del 03 de junio de 2019. Desde folio 65**

Nueva dosificación:

Posología y administración

El tratamiento debe ser instaurado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes con neoplasias hemáticas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con una comida y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Las dosis de 400 o 600 mg deben administrarse una vez al día, pero la de 800 mg se administra repartida en dos tomas diarias de 400 mg, una por la mañana y otra por la noche.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, estos pueden disgregarse en un vaso de agua o de jugo de manzana. El número necesario de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de líquido (aproximadamente 50 ml por comprimido de 100 mg y 200 ml por comprimido de 400 mg) y luego se debe revolver la mezcla con una cucharita. Una vez que el comprimido o los comprimidos se hayan disgregado por completo se debe beber la suspensión de inmediato.

Si el paciente no puede tragar las cápsulas (por ejemplo, pacientes pediátricos), su contenido se disolverá en un vaso de agua sin gas o de jugo de manzana. Como en los

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios con animales se observó toxicidad para la función reproductora y puesto que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano, las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que abran las cápsulas deberán manipularlas con cuidado y evitar el contacto cutáneo y ocular con el contenido de las mismas, así como su inhalación. Es imprescindible lavarse las manos inmediatamente después de manipular las cápsulas abiertas.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Se recomienda supervisar sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Glivec en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con LMC en fase crónica y de 600 mg/d para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas severas ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas a la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg/d en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg/d como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), respuesta hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de respuesta citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la respuesta hemática o citogenética conseguida anteriormente.

Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec es de 600 mg/d para los pacientes adultos con LLA Ph+. Con respecto al uso en pacientes pediátricos, véase el apartado Poblaciones especiales.

Posología en los SMD/TMP

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SMD o TMP.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en la MS

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con MS sin la mutación D816V de KIT o con estado mutacional desconocido, o para los pacientes que no han conseguido una respuesta satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (hemopatía clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para los pacientes adultos con SHE o LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/d. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en los TEGI

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con TEGI malignos irresecables o metastásicos es de 400 mg/d.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/d para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la resección de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec.

Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/d para los pacientes adultos con DFSP.

Ajuste posológico debido a reacciones adversas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Reacciones adversas no hemáticas**

Si el uso de Glivec provoca una reacción adversa no hemática severa, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio se haya resuelto. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la severidad inicial del evento.

Si la concentración de bilirrubina es $>3 \times \text{LSIN}$ (límite superior institucional de la normalidad) o la concentración de transaminasas hepáticas es $>5 \times \text{LSIN}$, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser $<1,5 \times \text{LSIN}$ y las concentraciones de transaminasas $<2,5 \times \text{LSIN}$. Posteriormente, el tratamiento con Glivec puede proseguir con una dosis diaria menor. En los adultos, la dosis debe reducirse de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los pacientes pediátricos de 340 a 260 mg/m²/d.

Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la siguiente tabla.

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- α (dosis inicial de 100 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	3. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 4. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGI (dosis inicial de 400 mg)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	4. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 5. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 6. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.
LMC pediátrica en fase crónica (en una dosis de 340 mg/m ²)	CAN $<1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $<50 \times 10^9/l$	4. Suspender Glivec hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y los trombocitos $\geq 75 \times 10^9/l$. 5. Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa). 6. Si la CAN vuelve a ser $<1,0 \times 10^9/l$ o los trombocitos $<50 \times 10^9/l$, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de



		260 mg/m ² .
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg ^c)	^a CAN <0,5 × 10 ⁹ /l y/o trombocitos <10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 5. Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 6. Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Glivec a 400 mg^b. 7. Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a 300 mg^d. 8. Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Glivec hasta que la CAN sea ≥1 × 10⁹/l y los trombocitos ≥20 × 10⁹/l y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg^d.
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	CAN <1,0 × 10 ⁹ /l y/o trombocitos <50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 4. Suspender Glivec hasta que la CAN sea ≥1,5 × 10⁹/l y los trombocitos ≥75 × 10⁹/l. 5. Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg. 6. Si la CAN vuelve a ser <1,0 × 10⁹/l o los trombocitos <50 × 10⁹/l, repetir el primer paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg.

CAN = cifra absoluta de neutrófilos

^a después de al menos 1 mes de tratamiento.

^b o 260 mg/m² en pacientes pediátricos.

^c o 340 mg/m² en pacientes pediátricos.

^d o 200 mg/m² en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan en grado significativo por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de 400 mg/d. Sin embargo, se recomienda cautela en estos pacientes. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada

Disfunción hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa deben recibir la dosis mínima recomendada de 400 mg/d. La dosis puede reducirse en caso de no ser tolerada.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No hay antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+. Los antecedentes de uso de Glivec en pacientes pediátricos en otras indicaciones son muy escasos o nulos.

La posología en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+, se recomienda administrar dosis diarias de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (sin superar un total de $600 \text{ mg}/\text{d}$). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. En la LMC cabe la posibilidad, además, de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad en los ensayos clínicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

Nuevas precauciones o advertencias:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes de la CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4, sustratos de la CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos de la CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos)

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotropina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o severa) deben supervisarse minuciosamente el hemograma de sangre periférica y las enzimas hepáticas

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración eosinófila oculta en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende temporariamente la administración de Glivec. Los SMD/TMP y la MS pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragias de grado 3 o 4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado ectasia vascular del antro gástrico (EVAG), causa poco

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de SLT en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como el imatinib. Algunos casos con implicación de fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que obligaron a un trasplante de hígado o tuvieron desenlace mortal

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En caso que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B. Así mismo, se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB. En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

Pruebas de laboratorio

Hematología

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función hepática

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración (subapartado Reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Función renal

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, esta no afecta apenas la farmacocinética de Glivec. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal, debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (Clcr), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (Clcr: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal severa (Clcr < 20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

El tratamiento prolongado con Glivec puede asociarse con un deterioro clínicamente significativo de la función renal. Por ello, la función renal se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento con Glivec y vigilarse estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de disfunción renal. Si se observa una disfunción renal, se iniciarán los cuidados y el tratamiento pertinentes que recomienden las guías terapéuticas habituales.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Glivec en el crecimiento de los pacientes pediátricos. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir efectos no deseados como mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

Acta No. 25 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

**3.1.9.6. RISPARDAL TABLETAS 1 MG
RISPARDAL TABLETAS
RISPARDAL TABLETAS 3 MG
RISPARDAL 1MG / ML**

Expediente : 49090 / 49091 / 49092 / 50888
Radicado : 20191142527 / 20191142531 / 20191142532 / 20191142535
Fecha : 26/07/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Risperidona
- Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Risperidona
- Cada tableta recubierta contiene 3 mg de Risperidona
- Cada 100 mL de solución oral contiene 100 mg de Risperidona

Forma farmacéutica:

- Tabletas
- Tabletas
- Tabletas
- Solución oral

Indicaciones:

Indicaciones:

Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo alzheimer. 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.

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.

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



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 7 Mayo 2018
- Información para Prescribir Versión CCDS 7 Mayo 2018

Nueva dosificación

Esquizofrenia

Cambio a partir de otros antipsicóticos

Cuando sea medicamento apropiado, se recomienda la discontinuación gradual del tratamiento previo mientras se inicia la terapia con RISPERDAL®. También, si es medicamento apropiado, cuando se cambia a los pacientes de antipsicóticos de depósito, iniciar la terapia con RISPERDAL® en lugar de la próxima inyección programada. La necesidad de continuar con los medicamentos antiparkinsonianos existentes debe re-evaluarse periódicamente.

Adultos

RISPERDAL® puede ser administrado una o dos veces al día.

Los pacientes deben iniciar con 2 mg/día de RISPERDAL®. La dosificación se puede incrementar a 4 mg en el segundo día. De ahí en adelante, la dosificación puede mantenerse inalterada, o bien individualizarse, si es necesario. La mayoría de los pacientes se beneficiarán a partir de dosis diarias entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes, puede ser apropiada una fase más lenta de titulación y una dosis más baja de inicio o de mantenimiento.

Dosis por encima de 10 mg/día no han mostrado ser superiores en eficacia a las dosis más bajas y pueden causar síntomas extrapiramidales. Debido a que la seguridad de las dosis por encima de 16 mg/día no se ha evaluado, no se deben usar dosis por encima de este nivel.

Se puede añadir un benzodiazepina a RISPERDAL® cuando se requiere sedación adicional.

Poblaciones especiales

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica (13-17 años de edad)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg al día, administrada como una dosis única al día ya sea en la mañana o en la noche. Si está indicado, esta dosis luego se puede ajustar a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0.5 o 1 mg/día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 3 mg/día. La eficacia se ha demostrado a dosis entre 1 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse de la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Se carece de experiencia en niños menores de 13 años de edad con esquizofrenia.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg dos veces al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente con incrementos de 0.5 mg dos veces al día, hasta 1 a 2 mg dos veces al día.

Manía bipolar

Adultos

RISPERDAL[®] se debe administrar en un esquema de una vez al día, iniciando con 2 o 3 mg. Los ajustes de la dosificación, si están indicados, deben ocurrir a intervalos de no menos de 24 horas y en incrementos de dosificación se demostró con dosis flexibles en un rango de 1 a 6 mg al día. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (10-17 años de edad)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg una vez al día, administrada como una dosis única al día, ya sea en la mañana o en la noche. Si está indicado, esta dosificación luego se puede ajustar a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0.5 o 1 mg/día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 2.5 mg/día. La eficacia se ha demostrado a dosis entre 0.5 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg/día.

Acta No. 25 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 la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Así como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Se carece de experiencia en niños menores de 10 años de edad con manía bipolar.

Agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia moderada a grave tipo Alzheimer

Se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg dos veces al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.25 mg dos veces al día, con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es 0.5 mg, dos veces al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Se puede considerar un régimen de dosificación una vez al día, una vez que los pacientes hayan alcanzado su dosis objetivo. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Trastornos de la conducta (5 - 18 años de edad)

Para pacientes ≥ 50 Kg, se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg una vez al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar de 0.5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1.5 mg una vez al día.

Para sujetos < 50 Kg, se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg una vez al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es 0.5 mg una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar 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 continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se carece de experiencia en niños menores de 5 años de edad.

Autismo

Población pediátrica (5-17 años de edad)

La dosificación de RISPERDAL® se debe individualizar de acuerdo a las necesidades y respuesta del paciente.

La dosis se debe iniciar en 0.25 mg por día para pacientes < 20 Kg y 0.5 mg por día para pacientes ≥ 20 Kg.

En el día 4, la dosis puede ser incrementada en 0.25 mg para pacientes < 20 kg y en 0.5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Esta dosis se debe mantener y la respuesta debe ser evaluada aproximadamente en el día. Solamente en los pacientes que no alcancen suficiente respuesta clínica debe considerarse incrementos adicionales de la dosis. Los incrementos de la dosis pueden proceder a intervalos ≥ 2 semanas en incrementos de 0.25 mg para pacientes < 20 kg o 0.5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

En estudios clínicos, la máxima dosis estudiada no excedió una dosis diaria total de 1.5 mg en pacientes < 20 kg, 2.5 mg en pacientes ≥ 20 kg o 3.5 mg en pacientes > 45 kg. Las dosis menores a 0.25 mg/día no fueron efectivas en los estudios clínicos.

Dosis de RISPERDAL® en pacientes pediátricos con autismo (total por mg/día)				
Categorías de peso	Días 1-3	Días 4-14+	Incrementos, si los incrementos de dosis son necesarios	Rango de dosis
< 20Kg	0.25 mg	0.5 mg	+0.25 mg a intervalos de ≥2 semanas	0.5 mg – 1.5 mg
≥20 Kg	0.5 mg	1.0 mg	+0.5 mg a intervalos de ≥ semanas	1.0 mg – 2.5 mg*

*Sujetos con peso corporal >45Kg pueden requerir dosis más altas; dosis máxima estudiada fue de 3.5 mg/día

RISPERDAL® se puede administrar una o dos veces al día.

Acta No. 25 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 pueden beneficiarse de un cambio en la dosificación de una vez al día a una vez al día antes de acostarse o dos veces al día. Una vez que se haya alcanzado y mantenido la suficiente respuesta clínica, puede considerarse en disminuir gradualmente la dosis hasta alcanzar el balance óptimo de la eficacia y seguridad.

Se carece de experiencia en niños menores de 5 años de edad.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menor capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos normales. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen incrementos en la concentración plasmática de la fracción libre de la risperidona. Independientemente de la indicación, las dosis inicial y consecutiva se deben reducir a la mitad, y la titulación de la dosis debe ser más lenta para pacientes con insuficiencia renal y hepática.

RISPERDAL® se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes.

Administración

RISPERDAL® se puede administrar como tabletas orales, o solución oral.

Nuevas contraindicaciones

RISPERDAL® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Se venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Pacientes ancianos con demencia

Mortalidad general

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos experimentan un incremento de la mortalidad en comparación con los tratados con el placebo

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados de fármacos antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®. En ensayos controlados con placebo con RISPERDAL® en esta población, la incidencia de la mortalidad fue 4.0% en los pacientes tratados con RISPERDAL® en comparación al 3.1% en los pacientes tratados con el placebo. El promedio de edad (rango) de los pacientes que murieron fue 86 años (rango 67-100).

Uso concomitante con furosemida

En los ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, una incidencia más alta de mortalidad fue observada en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7.3%; promedio de edad 89 años, rango 75-97) cuando se comparó con pacientes tratados con risperidona sola (3.1%; promedio de edad 84 años, rango 70-96) o furosemida sola (4.1%; promedio de edad 80 años, rango 67-90). El incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observada en dos de los cuatro ensayos clínicos.

No se ha identificado mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo, y no se observó patrón consistente para la causa de la muerte. Sin embargo, se debe tener precaución y se deben considerar los riesgos y beneficios de esta combinación antes de la decisión de usarla. No hubo incremento en la incidencia de la mortalidad entre los pacientes tomaron otros diuréticos como medicamento concomitante con risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y por lo tanto se debe evitar cuidadosamente en pacientes ancianos con demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC)

En los ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo fatalidades, en los pacientes tratados con RISPERDAL® en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (promedio de edad 85 años; rango 73-97).

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de RISPERDAL® en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles accidentes cerebrovasculares, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona. Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

Hipotensión Ortostática

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la actividad alfa-bloqueadora de risperidona, puede ocurrir hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de la titulación de la dosis. Se ha observado post-comercialización hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona y el tratamiento antihipertensivo. RISPERDAL® se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, anomalías de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), y la dosificación se debe titular gradualmente según lo recomendado (ver sección Dosis y Administración). Se debe considerar una reducción de la dosis si ocurre hipotensión.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®. Muy raramente se ha reportado agranulocitosis (< 1/10000 pacientes) durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

A los pacientes con antecedente de un recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el fármaco se les debe monitorear durante los primeros meses de la terapia y se debe considerar la discontinuación de RISPERDAL® al primer signo de disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

A los pacientes con neutropenia clínicamente significativa se les debe monitorear cuidadosamente por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos inmediatamente si ocurren tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1 X 10⁹/L) deben discontinuar RISPERDAL® y tener sus glóbulos blancos monitorizados hasta la recuperación.

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, todos los posibles factores de riesgo para TEV se deben identificar antes y durante el tratamiento con RISPERDAL® y se deben tomar las medidas preventivas. Disquinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los fármacos con propiedades antagónicas de los receptores dopaminérgicos han sido asociados con la inducción de disquinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Se ha reportado que la aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para el desarrollo de disquinesia tardía. Debido a que RISPERDAL® tiene un menor potencial para inducir síntomas extrapiramidales que los neurolepticos clásicos, debe tener un menor riesgo de inducir disquinesia tardía en

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con los neurolépticos clásicos. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes: Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y risperidona concomitantemente, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar el retiro gradual de uno o ambos tratamientos (ver sección Interacciones).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, conciencia alterada y niveles séricos elevados de creatinina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre con los antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL® se deben discontinuar.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben evaluar los riesgos frente a los beneficios cuando prescriben antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL) ya que ambos grupos pueden presentar riesgo incrementado de síndrome neuroléptico maligno, así como tener una sensibilidad incrementada a los medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta sensibilidad incrementada puede incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia, diabetes mellitus o exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con RISPERDAL®. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicado debido a la posibilidad de un mayor riesgo intrínseco de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se entienden completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL® debe ser monitorizado por los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus (ver sección Reacciones adversas).

Aumento de Peso

Se ha reportado aumento significativo de peso. Se aconseja monitorizar aumento de peso cuando se está utilizando RISPERDAL®.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba RISPERDAL® a pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, pacientes con síndrome QT largo congénito o con el uso concomitante con fármacos conocidos que prolonguen el intervalo QT.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueador alfa-adrenérgico inducen priapismo. Se ha reportado priapismo con RISPERDAL® durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización (ver sección Reacciones adversas).

Regulación de la temperatura corporal

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja el cuidado apropiado cuando se prescribe RISPERDAL® a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, recibir medicamento concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujetos a deshidratación.

Efecto Antiemético

Se observó un efecto antiemético en estudios preclínicos con risperidona. Este efecto, si ocurre en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, RISPERDAL® se debe usar cuidadosamente en pacientes con antecedente de convulsión u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsión.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) ha sido observado durante la cirugía de catarata en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a adrenérgico, incluyendo RISPERDAL® (ver sección Reacciones adversas).

IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. El uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a adrenérgico debe ser informado al cirujano oftálmico antes de la cirugía. No se ha establecido

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el beneficio potencial de detener la terapia bloqueadora alfa1 previo a la cirugía de catarata y se debe sopesar frente al riesgo de detener la terapia antipsicótica.

Caídas

Se ha informado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. Para los pacientes, especialmente los ancianos, con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para pacientes que reciben tratamiento antipsicótico a largo plazo.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es un efecto adverso común del tratamiento con RISPERDAL®. Se recomienda la evaluación del nivel plasmático de prolactina en pacientes con evidencia de posibles efectos adversos relacionados con la prolactina (por ejemplo, ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, galactorrea). Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de mama en humanos se puede estimular por la prolactina. Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos. Se debe utilizar con precaución RISPERDAL® en pacientes con hiperprolactinemia preexistente.

Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia avanzada de Alzheimer. RISPERDAL® y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Insuficiencia renal

La capacidad de eliminación del principio activo antipsicótico y de su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal es menor que en adultos con una función renal normal. La dosis de RISPERDAL® debe reducirse en pacientes con enfermedad renal.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la fracción libre de risperidona. La dosis de RISPERDAL® debe reducirse en pacientes con enfermedad hepática.

Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se deben analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas. El efecto sedativo de la risperidona debe ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se han estudiado adecuadamente. Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina. Durante el tratamiento con risperidona se debería también realizar una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres como varones. No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

Otras

Las tabletas recubiertas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución oral contiene ácido benzoico (E 210). La elevación de la bilirrubina tras su separación de la albúmina podría aumentar la ictericia neonatal, lo que podría desarrollar ictericia nuclear (depósito de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral).

Nuevas reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de risperidona basados en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer una relación causal de manera confiable con risperidona en los casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos con otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de RISPERDAL® se evaluó a partir de una base de datos de ensayos clínicos consistente en 9803 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL® para el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos en adultos, pacientes ancianos con demencia y la población pediátrica. De estos 9803 pacientes, 2687 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL® mientras participaban en ensayos doble ciego, controlados con placebo. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL® variaron enormemente e incluyeron (en categorías que superponían) estudios doble ciego, a dosis fija y flexible, controlados con placebo o con activo y fases abiertas de estudios, con pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta a 3 años).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Datos de ensayos doble ciego, controlados con placebo – Pacientes adultos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en 9 ensayos doble ciego, controlado con placebo de 3 a 8 semanas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo.

	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día	PLACEBO
--	--------------------------	------------------------------------	---------

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	(N=853) %	(N=198) %	(N=687) %
Infecciones e Infestaciones			
Nasofaringitis	2.1	4.0	1.7
Infección del tracto respiratorio superior	1.5	2.5	1.5
Sinusitis	0.7	1.5	0.6
Infección del tracto urinario	0.5	2.5	0.1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	0.1	1.0	0.1
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad	0.1	1.0	0.1
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	16.2	25.3	13.2
Ansiedad	7.7	11.1	4.4
Nerviosismo	0.5	1.0	0.1
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	19.3	17.2	7.9
Acatisia*	9.8	10.1	2.7
Somnolencia	6.8	1.5	2.0
Mareo	6.3	3.5	3.9
Sedación	4.6	3.0	1.3
Temblor*	4.2	2.5	2.5
Distonía*	3.8	3.5	1.0
Letargia	2.6	0	1.3
Mareo postural	1.2	0	0.1
Disquinesia*	1.2	2.0	0.9
Síncope	0.4	1.0	0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Trastornos oculares Visión borrosa	2.1	1.0	0.7
Trastornos del oído y del laberinto Dolor de oído	0.1	1.0	0.3
Trastornos cardíacos Taquicardia	1.1	2.5	0.1
Trastornos Vascular Hipotensión ortostática Hipotensión	1.3 0.2	0.5 1.0	0.1 0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Congestión nasal Disnea Epistaxis Congestion sinusal	2.0 0.8 0.5 0.5	6.1 2.0 1.5 1.0	1.3 0 0.1 0.6
Trastornos gastrointestinales Nausea Estreñimiento Dispepsia Vómitos Diarrea Hipersecreción salival Boca seca	6.4 4.6 4.3 3.9 2.3 2.3 2.1	4.0 9.1 6.1 4.5 0.5 1.0 0	2.6 3.6 2.6 3.8 1.9 0.4 1.0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853)	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198)	PLACEBO (N=687)
Reacción adversa	%	%	%
Malestar abdominal	1.5	1.0	0.9
Dolor abdominal	1.1	0.5	0.7
Malestar estomacal	1.1	1.0	0.6
Dolor abdominal superior	0.7	1.0	0.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	0.8	3.5	0.9
Boca seca	0.5	2.5	0.3
Caspa	0.2	1.0	0
Dermatitis seborréica	0.2	1.0	0
Hiperqueratosis	0	1.0	0.3
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético			
Dolor de espalda	2.5	1.0	1.6
Artralgia	1.5	2.5	0.6
Dolor en las extremidades	1.2	1.0	2.2
Trastornos renales y urinarios			
Incontinencia urinaria	0.2	1.0	0.3
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Fallas en la eyaculación	0.4	1.0	0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Trastornos generales			
Fatiga	2.3	1.0	1.0
Astenia	1.3	0.5	0.6
Pirexia	1.3	1.0	0.7
Dolor torácico	0.8	1.5	0.4
Análisis			
Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre	0.4	1.5	0.1
Incremento de la frecuencia cardíaca	0.2	1.5	0.1

* Parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. Acatisia incluye acatisia e inquietud. Disonía incluye disonía, espasmos musculares, contracciones involuntarias musculares, contractura muscular, giro ocular, parálisis de la lengua. Temblor incluye temblor y temblor por reposo Parkinsoniano. Discinesia incluye discinesia, espasmos musculares, corea y coreoatetosis.

Datos de ensayos doble ciego, controlados con placebo – Pacientes ancianos con demencia

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de pacientes ancianos con demencia tratados con RISPERDAL® en seis ensayos doble ciego, controlado con placebo de 4 a 12 semanas se muestran en la Tabla 2. La Tabla 2 incluye solamente reacciones adversas que no son listadas en la Tabla 1 o reacciones adversas que ocurrieron ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes ancianos con demencia tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo: Las reacciones adversas no listadas en la Tabla 1 o reportadas ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
---	-----------------------------	-------------------------

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	12.9	10.3
Neumonía	3.1	2.4
Celulitis	1.1	1.3
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	2.3	1.4
Trastornos psiquiátricos		
Estado de confusión	2.7	0.1
Trastornos del sistema nervioso		
Letargia	7.6	2.2
Ataque isquémico transitorio	1.6	0.6
Depresión del nivel de la conciencia	1.3	0.3
Babeo	1.3	0
Accidente cerebrovascular	1.1	0.4
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	2.7	1.1
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2.2	1.4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	4.6	3.1
Rinorrea	1.5	0.8
Trastornos gastrointestinales		
Disfagia	1.5	1.3
Fecaloma	1.1	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritema	4.0	4.6
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético		
Postura anormal	1.8	0.8
Hinchazón de las articulaciones	1.5	0.3
Trastornos Generales		
Edema periférico	7.7	3.9
Pirexia	4.0	1.8
Trastornos de la marcha	3.5	1.5

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
Edema por picaduras	1.5	0.3
Análisis Incremento de la temperatura corporal	2.6	0.8

Datos de ensayos doble ciego, placebo-controlado – pacientes pediátricos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® en 8 ensayos doble ciego, controlado con placebo de 3 a 8 semanas se muestran en la Tabla 3. La tabla 3 incluye solo las reacciones adversas que no son listadas en la Tabla 1 o reacciones adversas que ocurren ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo: Reacciones adversas no listadas en la Tabla 1 o reportadas ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 3 mg/día (N=344) %	RISPERDAL® > 3-6 mg/día (N=95) %	PLACEBO (N=349) %
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	5.2	2.1	3.4
Rinitis	3.5	1.1	3.2
Influenza	1.7	0	1.7
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Incremento del apetito	17.2	3.2	7.2
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio leve	1.7	0	0.9
Apatía	0.9	1.1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	26.5	15.8	7.7

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor de cabeza	22.4	21.1	14.9
Sedación	20.1	14.7	4.0
Mareo	8.1	13.7	2.3
Temblor	6.1	8.4	1.1
Babeo	4.9	2.1	1.1
Disartria	1.5	1.1	0
Alteración de la atención	0.9	1.1	0.6
Trastorno del equilibrio	0.9	1.1	0
Hipersomnias	0.6	1.1	0.9
Trastornos cardiacos			
Palpitaciones	0.6	2.1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y Mediastínicos			
Tos	8.7	3.2	6.6
Rinorrea	4.9	2.1	3.4
Epistaxis	3.8	4.2	1.7
Dolor faringolaríngeo	3.8	2.1	1.7
Congestión pulmonar	0.3	1.1	0.3
Trastornos gastrointestinales			
Vómitos	13.7	8.4	9.2
Dolor abdominal superior	8.4	6.3	4.6
Diarreas	6.7	2.1	6.0
Hipersecreción salival	3.5	6.3	0.9
Malestar estomacal	2.9	0	1.4
Dolor abdominal	2.3	2.1	0.6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	1.2	0	0
Acné	0.9	1.1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Mialgia	1.2	1.1	0.9
Dolor del cuello	0.3	1.1	0.3
Trastornos renales y urinarios			

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enuresis	6.4	1.1	5.2
Incontinencia urinaria	2.0	0	1.4
Poliaquiuria	1.5	1.1	0.3
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Galactorrea	0.6	2.1	0
Trastornos generales			
Fatiga	19.2	18.9	4.9
Pirexia	8.4	3.2	6.3
Sensación anormal	1.2	0	0
Letargia	0.9	1.1	0
Molestias en el pecho	0.3	1.1	0
Análisis			
Incremento de peso	4.9	2.1	0.9
Incremento de prolactina en sangre	3.8	0	0.3

Otros datos de ensayos clínicos

Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, los perfiles de reacción adversa de estos compuestos (incluyendo formulaciones orales e inyectables) son relevantes para uno y otro. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con risperidona y/o paliperidona en ensayos clínicos. Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por $\geq 1\%$ de sujetos tratados con RISPERDAL[®] en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes, doble ciego, controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y en 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con RISPERDAL[®] en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes doble-cego, placebo controlado - 9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y 8 en pacientes pediátricos (Los términos dentro de cada clase de sistema u órgano son ordenados alfabéticamente)

Clase de órgano/sistema
Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos
Agitación, insomnio*
Trastornos del sistema nervioso
Acatisia*, discinesia*, distonía*, parkinsonismo*

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares Hipertensión
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración Marcha anormal, edema*, dolor
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento Caídas

*Insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio leve; Acatisia incluye: hipercinesia, síndrome de las piernas inquietas; Discinesia incluye: atetosis, corea, coreoatetosis, trastornos del movimiento, rigidez muscular, mioclonía; Distonía incluye: blefaroespasma, espasmo cervical, emprostótonos, espasmo facial, hipertonía, laringospasmo, contracciones musculares involuntarias, miotonía, giro ocular, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, risa sardónica, tetania, parálisis de la lengua, espasmo de la lengua, tortícolis, trismus; Parkinsonismo incluye: aquinesia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética; Edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema por picadura.

Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por < 1% de los sujetos tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales, doble ciego, controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y en 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por < 1% de sujetos tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales, doble ciego, controlado con placebo - 9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y 8 en pacientes pediátricos. (Los términos dentro de cada clase de sistema u órgano son ordenados alfabéticamente).

Clase de Sistema/ órgano

Reacción Adversa

Infecciones e Infestaciones

Acarodermatitis, bronquitis, cistitis, infección del oído, infección ocular, infección, infección localizada, onicomycosis, infección del tracto respiratorio, tonsilitis, infección viral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incremento del recuento de eosinófilos, disminución del hematocrito, neutropenia, disminución del recuento de los glóbulos blancos

Trastornos endocrinos

Presencia de glucosa en orina, hiperprolactinemia

Trastorno del metabolismo y la nutrición

Acta No. 25 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

Anorexia, disminución del colesterol en sangre, incremento de los triglicéridos en sangre, hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso

Trastornos psiquiátricos

Embotamiento afectivo, depresión, disminución de la libido, pesadillas, trastorno del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Trastorno cerebrovascular, convulsión*, coordinación anormal, coma diabético, hipoestesia, pérdida de conciencia, parestesia, hiperactividad psicomotora, disquinesia tardía, ausencia de respuesta a los estímulos

Trastornos oculares

Ojo seco, giro de los ojos, costras en el margen del párpado, glaucoma, incremento del lagrimeo, hiperemia ocular

Trastornos del laberinto y del oído

Tinnitus, vértigo

Trastornos cardiacos

Bloqueo atrioventricular, bradicardia, trastorno de la conducción, electrocardiograma anormal, prolongación QT en el electrocardiograma, arritmia sinusal

Trastornos vasculares

Rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, estertores, trastorno respiratorio, congestión del tracto respiratorio, sibilancias

Trastornos gastrointestinales

Queilitis, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, hinchazón de la lengua, dolor dental

Trastornos hepatobiliares

Incremento de la gama-glutamyltransferasa, incremento de las enzimas hepáticas, transaminasas incrementadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eczema, decoloración de la piel, trastorno de la piel, lesión de la piel.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

Rigidez de las articulaciones, Debilidad muscular, rabdomiólisis

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios
Disuria

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Amenorrea, secreción mamaria, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual*, disfunción sexual, secreción vaginal

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración
Disminución de la temperatura corporal, escalofríos, malestar, síndrome de abstinencia de la droga, Edema facial, malestar general, frialdad periférica, sed

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento

Procedimientos dolorosos

*Convulsión incluye: Convulsión de grand mal; Trastornos menstruales incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea.

Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona en otros estudios clínicos, pero no reportados por sujetos tratado con RISPARDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes, doble ciego, controlados con placebo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona en otros ensayos clínicos, pero no reportados por sujetos tratados con RISPARDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes, doble-ciego, placebo controlado. (Los términos dentro de cada clase de sistema/órgano son ordenados alfabéticamente)

Clase de sistema/ órgano

Reacción Adversa

Trastornos del Sistema inmune
Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Hiperinsulinemia

Trastornos psiquiátricos
Anorgasmia

Trastornos del sistema nervioso
Temblor de la cabeza, síndrome neuroléptico maligno

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Trastorno del movimiento ocular, fotofobia

Trastornos cardíacos

Síndrome de taquicardia ortostática postural

Trastornos gastrointestinales

Obstrucción intestinal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción al farmacológica, urticaria

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Malestar de las mamas, congestión mamaria, incremento de las mamas, retrasos menstruales

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Endurecimiento

Datos posteriores a la comercialización

Los acontecimientos adversos identificados en primer lugar como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con risperidona y/o paliperidona se muestran en la Tabla 7. En la tabla se indican las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$, incluyendo informes aislados

Desconocido No se puede estimar desde los datos disponibles

En la Tabla 7, las reacciones adversas se presentan categorizadas por la frecuencia, basado en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con risperidona y/o paliperidona categorizadas por la frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos con risperidona.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raro Agranulocitosis, trombocitopenia

Trastornos endocrinos

Muy raro Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raro Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, Intoxicación por agua

Trastornos psiquiátricos

Muy raro Catatonia, manía, sonambulismo, trastorno alimenticio relacionado con el sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy raro Disgeusia

Trastorno ocular

Muy raro Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)

Trastornos cardíacos

Muy raro Fibrilación auricular

Trastornos vasculares

Muy raro Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro Síndrome de apnea del sueño

Trastornos gastrointestinales

Muy raro Pancreatitis, íleo

Trastornos hepatobiliares

Muy raro Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro Alopecia, angioedema

Trastornos renales y urinarios

Muy raro Retención urinaria

Condiciones en el embarazo, puerperio y perinatales

Muy raro Síndrome neonatal de abstinencia al fármaco

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Acta No. 25 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

Muy raro Priapismo

Trastornos generales

Muy raro Hipotermia

Nuevas interacciones

Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

Fármacos de acción central y alcohol

Dados los efectos primarios de RISPERDAL[®] sobre el sistema nervioso central, RISPERDAL[®] se debe usar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

Levodopa y agonistas de la dopamina

RISPERDAL[®] puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

Fármacos con efectos hipotensores

Post comercialización se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona y el tratamiento antihipertensivo.

Fármacos conocidos que prolongan el intervalo QT

Se recomienda prudencia cuando se prescribe RISPERDAL[®] con fármacos conocidos que prolongan el intervalo QT.

Interacciones relacionadas con la farmacocinética

Los alimentos no afectan la absorción de RISPERDAL[®].

La risperidona se metaboliza principalmente a través de la CYP2D6 y en menor grado a través de la CYP3A4. La risperidona y su metabolito activo 9-hidroxisperidona son sustratos de la glucoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la CYP2D6 o las sustancias que inhiben o inducen fuertemente la actividad de la CYP3A4 y la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.

Inhibidores potentes de la CYP2D6

La co-administración de RISPERIDAL[®] con un inhibidor potente de la CYP2D6 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa. Las dosis más altas de un inhibidor potente de la CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de la risperidona (por ejemplo, paroxetina, ver más adelante). Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de paroxetina u otro inhibidor potente de la CYP2D6, especialmente a dosis altas, el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERIDAL[®].

Inhibidores de la CYP3A4 y/o gp-P

La co-administración de RISPERIDAL[®] con un inhibidor potente de la CYP3A4 y/o gp-P puede elevar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de la risperidona. Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de itraconazol u otro inhibidor potente de la CYP3A4 y/o gp-P el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERIDAL[®].

Inductores de la CYP3A4 y/o gp-P

La co-administración de RISPERIDAL[®] con un inductor potente de la CYP3A4 y/o gp-P puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de la risperidona. Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de la CYP3A4 y/o gp-P, el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERIDAL[®].

Fármacos con elevada unión a las proteínas

Cuando se toma RISPERIDAL[®] junto con otros fármacos con elevada unión a las proteínas, no existe desplazamiento clínicamente relevante de ninguno de los fármacos de las proteínas plasmáticas.

Cuando se usa medicamento concomitante, se debe consultar la información para prescribir correspondiente para información de la vía metabólica y la posible necesidad de ajustar la dosificación.

Población pediátrica

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos.

Ejemplos

A continuación, se describen ejemplos de fármacos que pueden interactuar potencialmente o que se demostró que no interactúan con risperidona:

Antibacterianos:

- Eritromicina, un inhibidor moderado de la CYP3A4, no cambia la farmacocinética de la risperidona ni de la fracción antipsicótica activa.
- Rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4 y gp-P, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

Anticolinesterásicos:

- Donepezilo y galantamina, ambos sustratos de la CYP2D6 y CYP3A4, no muestran efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Antiepilépticos:

- La carbamazepina, un inductor potente de la CYP3A4 y gp-P, ha demostrado que disminuye los niveles plasmáticos de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.
- El topiramato reduce moderadamente la biodisponibilidad de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa. Por tanto, es improbable que esta interacción sea de importancia clínica.
- La risperidona no muestra un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de valproato o topiramato.

Antimicóticos:

- 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-hidroxisperidona.

Antipsicóticos:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las fenotiacinas, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa.
- Aripiprazol, un sustrato de la CYP2D6 y CYP3A4: las tabletas o inyecciones de risperidona no afectaron la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

Antivirales:

- 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.

Beta bloqueadores:

- Algunos beta bloqueadores pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona pero no la de la fracción antipsicótica activa.

Bloqueadores de los canales de calcio:

- Verapamilo, un inhibidor moderado de la CYP3A4 y un inhibidor de gp-P, aumenta la concentración plasmática de la risperidona y la fracción antipsicótica activa.

Glucósidos digitálicos:

- La risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la digoxina

Diuréticos:

- Furosemida: Ver sección Advertencias y precauciones relacionado al incremento en la mortalidad en pacientes ancianos con demencia que reciben concomitantemente furosemida.

Fármacos gastrointestinales:



- Antagonistas del receptor H₂: La cimetidina y la ranitidina, ambos inhibidores débiles de la CYP2D6 y CYP3A4, incrementaron la biodisponibilidad de la risperidona, pero sólo marginalmente de la de la fracción antipsicótica activa.

Litio:

- La risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del litio

ISRS y antidepresivos tricíclicos:

- Fluoxetina, un inhibidor potente de la CYP2D6, incrementa la concentración plasmática de la risperidona, pero en menor medida, la de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente de la CYP2D6, incrementa las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero en menor medida, en dosis de hasta 20 mg/día, la de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, las dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta la farmacocinética de la risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- La sertralina, un inhibidor débil de la CYP2D6, y la fluvoxamina, un inhibidor débil de la CYP3A4, en dosis de hasta 100 mg/día no están asociadas con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.

Sin embargo, las dosis mayores a 100 mg/día de sertralina o fluvoxamina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión CCDS 7 Mayo 2018
- Información para Prescribir Versión CCDS 7 Mayo 2018

Nueva dosificación:

Esquizofrenia

Cambio a partir de otros antipsicóticos

Cuando sea medicamento apropiado, se recomienda la discontinuación gradual del tratamiento previo mientras se inicia la terapia con RISPERDAL®. También, si es medicamento apropiado, cuando se cambia a los pacientes de antipsicóticos de depósito, iniciar la terapia con RISPERDAL® en lugar de la próxima inyección programada. La necesidad de continuar con los medicamentos antiparkinsonianos existentes debe re-evaluarse periódicamente.

Adultos

RISPERDAL® puede ser administrado una o dos veces al día.

Los pacientes deben iniciar con 2 mg/día de RISPERDAL®. La dosificación se puede incrementar a 4 mg en el segundo día. De ahí en adelante, la dosificación puede mantenerse inalterada, o bien individualizarse, si es necesario. La mayoría de los pacientes se beneficiarán a partir de dosis diarias entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes, puede ser apropiada una fase más lenta de titulación y una dosis más baja de inicio o de mantenimiento.

Dosis por encima de 10 mg/día no han mostrado ser superiores en eficacia a las dosis más bajas y pueden causar síntomas extrapiramidales. Debido a que la seguridad de las dosis por encima de 16 mg/día no se ha evaluado, no se deben usar dosis por encima de este nivel.

Se puede añadir un benzodiazepina a RISPERDAL® cuando se requiere sedación adicional.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (13-17 años de edad)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg al día, administrada como una dosis única al día ya sea en la mañana o en la noche. Si está indicado, esta dosis

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



luego se puede ajustar a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0.5 o 1 mg/día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 3 mg/día. La eficacia se ha demostrado a dosis entre 1 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse de la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Se carece de experiencia en niños menores de 13 años de edad con esquizofrenia.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg dos veces al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente con incrementos de 0.5 mg dos veces al día, hasta 1 a 2 mg dos veces al día.

Manía bipolar

Adultos

RISPERDAL[®] se debe administrar en un esquema de una vez al día, iniciando con 2 o 3 mg. Los ajustes de la dosificación, si están indicados, deben ocurrir a intervalos de no menos de 24 horas y en incrementos de dosificación se demostró con dosis flexibles en un rango de 1 a 6 mg al día. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de **RISPERDAL[®]** debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (10-17 años de edad)

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg una vez al día, administrada como una dosis única al día, ya sea en la mañana o en la noche. Si está indicado, esta dosificación luego se puede ajustar a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0.5 o 1 mg/día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 2.5 mg/día. La eficacia se ha demostrado a dosis entre 0.5 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse de la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día.



Así como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Se carece de experiencia en niños menores de 10 años de edad con manía bipolar.

Agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia moderada a grave tipo Alzheimer

Se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg dos veces al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.25 mg dos veces al día, con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es 0.5 mg, dos veces al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Se puede considerar un régimen de dosificación una vez al día, una vez que los pacientes hayan alcanzado su dosis objetivo. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Trastornos de la conducta (5 - 18 años de edad)

Para pacientes ≥ 50 Kg, se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg una vez al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar de 0.5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1.5 mg una vez al día.

Para sujetos < 50 Kg, se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg una vez al día. Esta dosificación se puede ajustar individualmente en incrementos de 0.25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a cada dos días, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es 0.5 mg una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar 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 continuo de RISPERDAL[®] debe ser evaluado y justificado de forma continua.

Se carece de experiencia en niños menores de 5 años de edad.

Autismo

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica (5-17 años de edad)

La dosificación de RISPERDAL® se debe individualizar de acuerdo a las necesidades y respuesta del paciente.

La dosis se debe iniciar en 0.25 mg por día para pacientes < 20 Kg y 0.5 mg por día para pacientes ≥ 20 Kg.

En el día 4, la dosis puede ser incrementada en 0.25 mg para pacientes < 20 kg y en 0.5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Esta dosis se debe mantener y la respuesta debe ser evaluada aproximadamente en el día. Solamente en los pacientes que no alcancen suficiente respuesta clínica debe considerarse incrementos adicionales de la dosis. Los incrementos de la dosis pueden proceder a intervalos ≥ 2 semanas en incrementos de 0.25 mg para pacientes < 20 kg o 0.5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

En estudios clínicos, la máxima dosis estudiada no excedió una dosis diaria total de 1.5 mg en pacientes < 20 kg, 2.5 mg en pacientes ≥ 20 kg o 3.5 mg en pacientes > 45 kg. Las dosis menores a 0.25 mg/día no fueron efectivas en los estudios clínicos.

Dosis de RISPERDAL® en pacientes pediátricos con autismo (total por mg/día)				
Categorías de peso	Días 1-3	Días 4-14+	Incrementos, si los incrementos de dosis son necesarios	Rango de dosis
< 20Kg	0.25 mg	0.5 mg	+0.25 mg a intervalos de ≥2 semanas	0.5 mg – 1.5 mg
≥20 Kg	0.5 mg	1.0 mg	+0.5 mg a intervalos de ≥ semanas	1.0 mg – 2.5 mg*
*Sujetos con peso corporal >45Kg pueden requerir dosis más altas; dosis máxima estudiada fue de 3.5 mg/día				

RISPERDAL® se puede administrar una o dos veces al día.

Acta No. 25 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 pueden beneficiarse de un cambio en la dosificación de una vez al día a una vez al día antes de acostarse o dos veces al día. Una vez que se haya alcanzado y mantenido la suficiente respuesta clínica, puede considerarse en disminuir gradualmente la dosis hasta alcanzar el balance óptimo de la eficacia y seguridad.

Se carece de experiencia en niños menores de 5 años de edad.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menor capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos normales. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen incrementos en la concentración plasmática de la fracción libre de la risperidona.

Independientemente de la indicación, las dosis inicial y consecutiva se deben reducir a la mitad, y la titulación de la dosis debe ser más lenta para pacientes con insuficiencia renal y hepática.

RISPERDAL® se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes.

Administración

RISPERDAL® se puede administrar como tabletas orales, o solución oral.

Nuevas contraindicaciones:

RISPERDAL® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Se venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Pacientes ancianos con demencia

Mortalidad general

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos experimentan un incremento de la mortalidad en comparación con los tratados con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados de fármacos antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®. En ensayos controlados con placebo con RISPERDAL® en esta población, la incidencia de la mortalidad fue 4.0% en los pacientes tratados con RISPERDAL® en comparación al 3.1% en los pacientes tratados con el placebo. El promedio de edad (rango) de los pacientes que murieron fue 86 años (rango 67-100).

Uso concomitante con furosemida

En los ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, una incidencia más alta de mortalidad fue observada en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7.3%; promedio de edad 89 años, rango 75-97) cuando se comparó con pacientes tratados con risperidona sola (3.1%; promedio de edad 84 años, rango 70-96) o furosemida sola (4.1%; promedio de edad 80 años, rango 67-90). El incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observada en dos de los cuatro ensayos clínicos.

No se ha identificado mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo, y no se observó patrón consistente para la causa de la muerte. Sin embargo, se debe tener precaución y se deben considerar los riesgos y beneficios de esta combinación antes de la decisión de usarla. No hubo incremento en la incidencia de la mortalidad entre los pacientes tomaron otros diuréticos como medicamento concomitante con risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y por lo tanto se debe evitar cuidadosamente en pacientes ancianos con demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC)

En los ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo fatalidades, en los pacientes tratados con RISPERDAL® en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (promedio de edad 85 años; rango 73-97).

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de RISPERDAL® en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles accidentes cerebrovasculares, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona. Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

Hipotensión Ortostática

Debido a la actividad alfa-bloqueadora de risperidona, puede ocurrir hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de la titulación de la dosis. Se ha observado post-comercialización hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona y el tratamiento antihipertensivo. RISPERDAL® se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, anomalías de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), y la dosificación se debe titular gradualmente según lo recomendado. Se debe considerar una reducción de la dosis si ocurre hipotensión.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®. Muy raramente se ha reportado agranulocitosis (< 1/10000 pacientes) durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

A los pacientes con antecedente de un recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el fármaco se les debe monitorear durante los primeros meses de la terapia y se debe considerar la discontinuación de RISPERDAL® al primer signo de disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

A los pacientes con neutropenia clínicamente significativa se les debe monitorear cuidadosamente por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos inmediatamente si ocurren tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1 X 10⁹/L) deben discontinuar RISPERDAL® y tener sus glóbulos blancos monitorizados hasta la recuperación.

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, todos los posibles factores de riesgo para TEV se deben identificar antes y durante el tratamiento con RISPERDAL® y se deben tomar las medidas preventivas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disquinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los fármacos con propiedades antagónicas de los receptores dopaminérgicos han sido asociados con la inducción de disquinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Se ha reportado que la aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para el desarrollo de disquinesia tardía. Debido a que RISPARDAL® tiene un menor potencial para inducir síntomas extrapiramidales que los neurolepticos clásicos, debe tener un menor riesgo de inducir disquinesia tardía en comparación con los neurolepticos clásicos. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes: Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y risperidona concomitantemente, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar el retiro gradual de uno o ambos tratamientos (ver sección Interacciones).

Síndrome neuroleptico maligno (SNM)

El síndrome neuroleptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, conciencia alterada y niveles séricos elevados de creatinina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre con los antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo RISPARDAL® se deben discontinuar.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben evaluar los riesgos frente a los beneficios cuando prescriben antipsicóticos, incluyendo RISPARDAL®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL) ya que ambos grupos pueden presentar riesgo incrementado de síndrome neuroleptico maligno, así como tener una sensibilidad incrementada a los medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta sensibilidad incrementada puede incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia, diabetes mellitus o exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con RISPARDAL®. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicado debido a la posibilidad de un mayor riesgo intrínseco de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se entienden completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL® debe ser monitorizado por los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus.

Aumento de Peso

Se ha reportado aumento significativo de peso. Se aconseja monitorizar aumento de peso cuando se está utilizando RISPERDAL®.

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba RISPERDAL® a pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, pacientes con síndrome QT largo congénito o con el uso concomitante con fármacos conocidos que prolonguen el intervalo QT.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueador alfa-adrenérgico inducen priapismo. Se ha reportado priapismo con RISPERDAL® durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la temperatura corporal

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja el cuidado apropiado cuando se prescribe RISPERDAL® a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, recibir medicamento concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujetos a deshidratación.

Efecto Antiemético

Se observó un efecto antiemético en estudios preclínicos con risperidona. Este efecto, si ocurre en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Convulsiones

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, RISPARDAL® se debe usar cuidadosamente en pacientes con antecedente de convulsión u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsión.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) ha sido observado durante la cirugía de catarata en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a adrenérgico, incluyendo RISPARDAL® (ver sección Reacciones adversas).

IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. El uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a adrenérgico debe ser informado al cirujano oftálmico antes de la cirugía. No se ha establecido el beneficio potencial de detener la terapia bloqueadora alfa1 previo a la cirugía de catarata y se debe sopesar frente al riesgo de detener la terapia antipsicótica.

Caídas

Se ha informado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPARDAL®, que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. Para los pacientes, especialmente los ancianos, con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para pacientes que reciben tratamiento antipsicótico a largo plazo.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es un efecto adverso común del tratamiento con RISPARDAL®. Se recomienda la evaluación del nivel plasmático de prolactina en pacientes con evidencia de posibles efectos adversos relacionados con la prolactina (por ejemplo, ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, galactorrea). Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de mama en humanos se puede estimular por la prolactina. Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos. Se

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe utilizar con precaución RISPERDAL® en pacientes con hiperprolactinemia preexistente.

Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia avanzada de Alzheimer. RISPERDAL® y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Insuficiencia renal

La capacidad de eliminación del principio activo antipsicótico y de su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal es menor que en adultos con una función renal normal. La dosis de RISPERDAL® debe reducirse en pacientes con enfermedad renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la fracción libre de risperidona. La dosis de RISPERDAL® debe reducirse en pacientes con enfermedad hepática.

Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se deben analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas. El efecto sedativo de la risperidona debe ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se han estudiado adecuadamente. Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina. Durante el tratamiento con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



risperidona se debería también realizar una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, RISPARDAL® aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres como varones. No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

Otras

Las tabletas recubiertas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La solución oral contiene ácido benzoico (E 210). La elevación de la bilirrubina tras su separación de la albúmina podría aumentar la ictericia neonatal, lo que podría desarrollar ictericia nuclear (depósito de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral).

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de risperidona basados en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer una relación causal de manera confiable con risperidona en los casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos con otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de RISPARDAL® se evaluó a partir de una base de datos de ensayos clínicos consistente en 9803 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPARDAL® para el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos en adultos, pacientes ancianos con demencia y la población pediátrica. De estos 9803 pacientes, 2687 fueron pacientes que recibieron RISPARDAL® mientras participaban en ensayos doble ciego, controlados con placebo. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPARDAL® variaron enormemente e incluyeron (en categorías que superponían) estudios doble ciego, a dosis fija y flexible, controlados con placebo o con activo y

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fases abiertas de estudios, con pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta a 3 años).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Datos de ensayos doble ciego, controlados con placebo – Pacientes adultos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en 9 ensayos doble ciego, controlado con placebo de 3 a 8 semanas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo.

Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Infecciones e Infestaciones			
Nasofaringitis	2.1	4.0	1.7
Infección del tracto respiratorio superior	1.5	2.5	1.5
Sinusitis	0.7	1.5	0.6
Infección del tracto urinario	0.5	2.5	0.1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	0.1	1.0	0.1
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad	0.1	1.0	0.1
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	16.2	25.3	13.2
Ansiedad	7.7	11.1	4.4
Nerviosismo	0.5	1.0	0.1
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	19.3	17.2	7.9
Acatisia*	9.8	10.1	2.7

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Somnolencia	6.8	1.5	2.0
Mareo	6.3	3.5	3.9
Sedación	4.6	3.0	1.3
Temblor*	4.2	2.5	2.5
Distonía*	3.8	3.5	1.0
Letargia	2.6	0	1.3
Mareo postural	1.2	0	0.1
Disquinesia*	1.2	2.0	0.9
Síncope	0.4	1.0	0
Trastornos oculares			
Visión borrosa	2.1	1.0	0.7
Trastornos del oído y del laberinto			
Dolor de oído	0.1	1.0	0.3
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	1.1	2.5	0.1
Trastornos Vascular			
Hipotensión ortostática	1.3	0.5	0.1
Hipotensión	0.2	1.0	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Congestión nasal	2.0	6.1	1.3
Disnea	0.8	2.0	0
Epistaxis	0.5	1.5	0.1
Congestion sinusal	0.5	1.0	0.6
Trastornos gastrointestinales			
Nausea	6.4	4.0	2.6
Estreñimiento	4.6	9.1	3.6
Dispepsia	4.3	6.1	2.6
Vómitos	3.9	4.5	3.8

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Diarrea	2.3	0.5	1.9
Hipersecreción salival	2.3	1.0	0.4
Boca seca	2.1	0	1.0
Malestar abdominal	1.5	1.0	0.9
Dolor abdominal	1.1	0.5	0.7
Malestar estomacal	1.1	1.0	0.6
Dolor abdominal superior	0.7	1.0	0.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	0.8	3.5	0.9
Boca seca	0.5	2.5	0.3
Caspa	0.2	1.0	0
Dermatitis seborréica	0.2	1.0	0
Hiperqueratosis	0	1.0	0.3
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético			
Dolor de espalda	2.5	1.0	1.6
Artralgia	1.5	2.5	0.6
Dolor en las extremidades	1.2	1.0	2.2
Trastornos renales y urinarios			
Incontinencia urinaria	0.2	1.0	0.3
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Fallas en la eyaculación	0.4	1.0	0
Trastornos generales			
Fatiga	2.3	1.0	1.0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema/órgano Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 8 mg/día (N=853) %	RISPERDAL® < 8 mg/día mg/día (N=198) %	PLACEBO (N=687) %
Astenia	1.3	0.5	0.6
Pirexia	1.3	1.0	0.7
Dolor torácico	0.8	1.5	0.4
Análisis			
Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre	0.4	1.5	0.1
Incremento de la frecuencia cardíaca	0.2	1.5	0.1

* Parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. Acatisia incluye acatisia e inquietud. Distonía incluye distonía, espasmos musculares, contracciones involuntarias musculares, contractura muscular, giro ocular, parálisis de la lengua. Temblor incluye temblor y temblor por reposo Parkinsoniano. Discinesia incluye discinesia, espasmos musculares, corea y coreoatetosis.

Datos de ensayos doble ciego, controlados con placebo – Pacientes ancianos con demencia

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de pacientes ancianos con demencia tratados con RISPERDAL® en seis ensayos doble ciego, controlado con placebo de 4 a 12 semanas se muestran en la Tabla 2. La Tabla 2 incluye solamente reacciones adversas que no son listadas en la Tabla 1 o reacciones adversas que ocurrieron ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes ancianos con demencia tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo: Las reacciones adversas no listadas en la Tabla 1 o reportadas ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
---	-----------------------------	-------------------------



Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	12.9	10.3
Neumonía	3.1	2.4
Celulitis	1.1	1.3
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	2.3	1.4
Trastornos psiquiátricos		
Estado de confusión	2.7	0.1
Trastornos del sistema nervioso		
Letargia	7.6	2.2
Ataque isquémico transitorio	1.6	0.6
Depresión del nivel de la conciencia	1.3	0.3
Babeo	1.3	0
Accidente cerebrovascular	1.1	0.4
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	2.7	1.1
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2.2	1.4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	4.6	3.1
Rinorrea	1.5	0.8
Trastornos gastrointestinales		
Disfagia	1.5	1.3
Fecaloma	1.1	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritema	4.0	4.6
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético		
Postura anormal	1.8	0.8
Hinchazón de las articulaciones	1.5	0.3
Trastornos Generales		

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® (N=1009) %	PLACEBO (N=712) %
Edema periférico	7.7	3.9
Pirexia	4.0	1.8
Trastornos de la marcha	3.5	1.5
Edema por picaduras	1.5	0.3
Análisis Incremento de la temperatura corporal	2.6	0.8

Datos de ensayos doble ciego, placebo-controlado – pacientes pediátricos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® en 8 ensayos doble ciego, controlado con placebo de 3 a 8 semanas se muestran en la Tabla 3. La tabla 3 incluye solo las reacciones adversas que no son listadas en la Tabla 1 o reacciones adversas que ocurren ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlado con placebo: Reacciones adversas no listadas en la Tabla 1 o reportadas ≥ 2 veces la frecuencia de las reacciones adversas listadas en la Tabla 1.

Clase de órgano/sistema Reacción adversa	RISPERDAL® ≤ 3 mg/día (N=344) %	RISPERDAL® > 3-6 mg/día (N=95) %	PLACEBO (N=349) %
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	5.2	2.1	3.4
Rinitis	3.5	1.1	3.2
Influenza	1.7	0	1.7
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Incremento del apetito	17.2	3.2	7.2
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio leve	1.7	0	0.9
Apatía	0.9	1.1	0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	26.5	15.8	7.7
Dolor de cabeza	22.4	21.1	14.9
Sedación	20.1	14.7	4.0
Mareo	8.1	13.7	2.3
Temblor	6.1	8.4	1.1
Babeo	4.9	2.1	1.1
Disartria	1.5	1.1	0
Alteración de la atención	0.9	1.1	0.6
Trastorno del equilibrio	0.9	1.1	0
Hipersomnias	0.6	1.1	0.9
Trastornos cardiacos			
Palpitaciones	0.6	2.1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y Mediastínicos			
Tos	8.7	3.2	6.6
Rinorrea	4.9	2.1	3.4
Epistaxis	3.8	4.2	1.7
Dolor faringolaríngeo	3.8	2.1	1.7
Congestión pulmonar	0.3	1.1	0.3
Trastornos gastrointestinales			
Vómitos	13.7	8.4	9.2
Dolor abdominal superior	8.4	6.3	4.6
Diarreas	6.7	2.1	6.0
Hipersecreción salival	3.5	6.3	0.9
Malestar estomacal	2.9	0	1.4
Dolor abdominal	2.3	2.1	0.6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	1.2	0	0
Acné	0.9	1.1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Mialgia	1.2	1.1	0.9

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor del cuello	0.3	1.1	0.3
Trastornos renales y urinarios			
Enuresis	6.4	1.1	5.2
Incontinencia urinaria	2.0	0	1.4
Poliaquiuria	1.5	1.1	0.3
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Galactorrea	0.6	2.1	0
Trastornos generales			
Fatiga	19.2	18.9	4.9
Pirexia	8.4	3.2	6.3
Sensación anormal	1.2	0	0
Letargia	0.9	1.1	0
Molestias en el pecho	0.3	1.1	0
Análisis			
Incremento de peso	4.9	2.1	0.9
Incremento de prolactina en sangre	3.8	0	0.3

Otros datos de ensayos clínicos

Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, los perfiles de reacción adversa de estos compuestos (incluyendo formulaciones orales e inyectables) son relevantes para uno y otro. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con risperidona y/o paliperidona en ensayos clínicos. Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por $\geq 1\%$ de sujetos tratados con RISPARDAL[®] en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales, doble ciego, controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y en 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con RISPARDAL[®] en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales doble-cego, placebo controlado - 9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y 8 en pacientes pediátricos (Los términos dentro de cada clase de sistema u órgano son ordenados alfabéticamente)

Clase de órgano/sistema
Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agitación, insomnio*
Trastornos del sistema nervioso Acatisia*, discinesia*, distonía*, parkinsonismo*
Trastornos vasculares Hipertensión
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración Marcha anormal, edema*, dolor
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento Caídas

*Insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio leve; Acatisia incluye: hipercinesia, síndrome de las piernas inquietas; Discinesia incluye: atetosis, corea, coreoatetosis, trastornos del movimiento, rigidez muscular, mioclonía; Distonía incluye: blefaroespasma, espasmo cervical, emprostótonos, espasmo facial, hipertonía, laringospasmo, contracciones musculares involuntarias, miotonía, giro ocular, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, risa sardónica, tetania, parálisis de la lengua, espasmo de la lengua, tortícolis, trismus; Parkinsonismo incluye: aquinesia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética; Edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema por picadura.

Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por < 1% de los sujetos tratados con RISPERSDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales, doble ciego, controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y en 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona por < 1% de sujetos tratados con RISPERSDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotales, doble ciego, controlado con placebo - 9 en adultos, 6 en pacientes ancianos con demencia y 8 en pacientes pediátricos. (Los términos dentro de cada clase de sistema u órgano son ordenados alfabéticamente).

Clase de Sistema/ órgano

Reacción Adversa

Infecciones e Infestaciones

Acarodermatitis, bronquitis, cistitis, infección del oído, infección ocular, infección, infección localizada, onicomycosis, infección del tracto respiratorio, tonsilitis, infección viral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incremento del recuento de eosinófilos, disminución del hematocrito, neutropenia, disminución del recuento de los glóbulos blancos

Acta No. 25 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 endocrinos

Presencia de glucosa en orina, hiperprolactinemia

Trastorno del metabolismo y la nutrición

Anorexia, disminución del colesterol en sangre, incremento de los triglicéridos en sangre, hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso

Trastornos psiquiátricos

Embotamiento afectivo, depresión, disminución de la libido, pesadillas, trastorno del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Trastorno cerebrovascular, convulsión*, coordinación anormal, coma diabético, hipoestesia, pérdida de conciencia, parestesia, hiperactividad psicomotora, disquinesia tardía, ausencia de respuesta a los estímulos

Trastornos oculares

Ojo seco, giro de los ojos, costras en el margen del párpado, glaucoma, incremento del lagrimeo, hiperemia ocular

Trastornos del laberinto y del oído

Tinnitus, vértigo

Trastornos cardiacos

Bloqueo atrioventricular, bradicardia, trastorno de la conducción, electrocardiograma anormal, prolongación QT en el electrocardiograma, arritmia sinusal

Trastornos vasculares

Rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, estertores, trastorno respiratorio, congestión del tracto respiratorio, sibilancias

Trastornos gastrointestinales

Queilitis, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, hinchazón de la lengua, dolor dental

Trastornos hepatobiliares

Incremento de la gama-glutamyltransferasa, incremento de las enzimas hepáticas, transaminasas incrementadas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eczema, decoloración de la piel, trastorno de la piel, lesión de la piel.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

Rigidez de las articulaciones, Debilidad muscular, rabdomiólisis

Trastornos renales y urinarios

Disuria

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Amenorrea, secreción mamaria, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual*, disfunción sexual, secreción vaginal

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Disminución de la temperatura corporal, escalofríos, malestar, síndrome de abstinencia de la droga, Edema facial, malestar general, frialdad periférica, sed

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento

Procedimientos dolorosos

***Convulsión incluye: Convulsión de grand mal; Trastornos menstruales incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea.**

Las reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona en otros estudios clínicos, pero no reportados por sujetos tratado con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes, doble ciego, controlados con placebo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas con risperidona y/o paliperidona en otros ensayos clínicos, pero no reportados por sujetos tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes, doble-ciego, placebo controlado. (Los términos dentro de cada clase de sistema/órgano son ordenados alfabéticamente)

Clase de sistema/ órgano

Reacción Adversa

Trastornos del Sistema inmune

Reacción anafiláctica

Acta No. 25 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 la nutrición
Hiperinsulinemia

Trastornos psiquiátricos
Anorgasmia

Trastornos del sistema nervioso
Temblor de la cabeza, síndrome neuroléptico maligno

Trastornos oculares

Trastorno del movimiento ocular, fotofobia

Trastornos cardíacos
Síndrome de taquicardia ortostática postural

Trastornos gastrointestinales
Obstrucción intestinal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción al farmacológica, urticaria

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Malestar de las mamas, congestión mamaria, incremento de las mamas, retrasos menstruales

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración
Endurecimiento

Datos posteriores a la comercialización

Los acontecimientos adversos identificados en primer lugar como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con risperidona y/o paliperidona se muestran en la Tabla 7. En la tabla se indican las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$
Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raro $< 1/10000$, incluyendo informes aislados

Desconocido **No se puede estimar desde los datos disponibles**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 7, las reacciones adversas se presentan categorizadas por la frecuencia, basado en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con risperidona y/o paliperidona categorizadas por la frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos con risperidona.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raro Agranulocitosis, trombocitopenia

Trastornos endocrinos

Muy raro Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raro Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, Intoxicación por agua

Trastornos psiquiátricos

Muy raro Catatonia, manía, sonambulismo, trastorno alimenticio relacionado con el sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy raro Disgeusia

Trastorno ocular

Muy raro Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)

Trastornos cardíacos

Muy raro Fibrilación auricular

Trastornos vasculares

Muy raro Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro Síndrome de apnea del sueño

Trastornos gastrointestinales

Muy raro Pancreatitis, íleo

Trastornos hepatobiliares

Muy raro Ictericia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro Alopecia, angioedema

Trastornos renales y urinarios

Muy raro Retención urinaria

Condiciones en el embarazo, puerperio y perinatales

Muy raro Síndrome neonatal de abstinencia al fármaco

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Muy raro Priapismo

Trastornos generales

Muy raro Hipotermia

Nuevas interacciones:

Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

Fármacos de acción central y alcohol

Dados los efectos primarios de RISPARDAL[®] sobre el sistema nervioso central, RISPARDAL[®] se debe usar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

Levodopa y agonistas de la dopamina

RISPARDAL[®] puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

Fármacos con efectos hipotensores

Post comercialización se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona y el tratamiento antihipertensivo.

Fármacos conocidos que prolongan el intervalo QT

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda prudencia cuando se prescribe RISPERDAL[®] con fármacos conocidos que prolongan el intervalo QT.
Interacciones relacionadas con la farmacocinética

Los alimentos no afectan la absorción de RISPERDAL[®].

La risperidona se metaboliza principalmente a través de la CYP2D6 y en menor grado a través de la CYP3A4. La risperidona y su metabolito activo 9-hidroxisperidona son sustratos de la glucoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de la CYP2D6 o las sustancias que inhiben o inducen fuertemente la actividad de la CYP3A4 y la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.

Inhibidores potentes de la CYP2D6

La co-administración de RISPERDAL[®] con un inhibidor potente de la CYP2D6 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa. Las dosis más altas de un inhibidor potente de la CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de la risperidona (por ejemplo, paroxetina, ver más adelante). Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de paroxetina u otro inhibidor potente de la CYP2D6, especialmente a dosis altas, el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERDAL[®].

Inhibidores de la CYP3A4 y/o gp-P

La co-administración de RISPERDAL[®] con un inhibidor potente de la CYP3A4 y/o gp-P puede elevar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de la risperidona. Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de itraconazol u otro inhibidor potente de la CYP3A4 y/o gp-P el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERDAL[®].

Inductores de la CYP3A4 y/o gp-P

La co-administración de RISPERDAL[®] con un inductor potente de la CYP3A4 y/o gp-P puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de la risperidona. Cuando se inicia o discontinúa la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de la CYP3A4 y/o gp-P, el médico debe evaluar nuevamente la dosificación de RISPERDAL[®].

Fármacos con elevada unión a las proteínas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se toma RISPÉRIDAL® junto con otros fármacos con elevada unión a las proteínas, no existe desplazamiento clínicamente relevante de ninguno de los fármacos de las proteínas plasmáticas.

Cuando se usa medicamento concomitante, se debe consultar la información para prescribir correspondiente para información de la vía metabólica y la posible necesidad de ajustar la dosificación.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos.

Ejemplos

A continuación, se describen ejemplos de fármacos que pueden interactuar potencialmente o que se demostró que no interactúan con risperidona:

Antibacterianos:

- Eritromicina, un inhibidor moderado de la CYP3A4, no cambia la farmacocinética de la risperidona ni de la fracción antipsicótica activa.
- Rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4 y gp-P, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

Anticolinesterásicos:

- Donepezilo y galantamina, ambos sustratos de la CYP2D6 y CYP3A4, no muestran efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Antiepilépticos:

- La carbamazepina, un inductor potente de la CYP3A4 y gp-P, ha demostrado que disminuye los niveles plasmáticos de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.
- El topiramato reduce moderadamente la biodisponibilidad de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa. Por tanto, es improbable que esta interacción sea de importancia clínica.
- La risperidona no muestra un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de valproato o topiramato.



Antimicóticos:

- 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.

Antipsicóticos:

- Las fenotiacinas, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa.
- Aripiprazol, un sustrato de la CYP2D6 y CYP3A4: las tabletas o inyecciones de risperidona no afectaron la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

Antivirales:

- 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.

Beta bloqueadores:

- Algunos beta bloqueadores pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona pero no la de la fracción antipsicótica activa.

Bloqueadores de los canales de calcio:

- Verapamilo, un inhibidor moderado de la CYP3A4 y un inhibidor de gp-P, aumenta la concentración plasmática de la risperidona y la fracción antipsicótica activa.

Glucósidos digitálicos:

- La risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la digoxina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diuréticos:

- **Furosemida:** Ver sección Advertencias y precauciones relacionado al incremento en la mortalidad en pacientes ancianos con demencia que reciben concomitantemente furosemida.

Fármacos gastrointestinales:

- **Antagonistas del receptor H2:** La cimetidina y la ranitidina, ambos inhibidores débiles de la CYP2D6 y CYP3A4, incrementaron la biodisponibilidad de la risperidona, pero sólo marginalmente de la de la fracción antipsicótica activa.

Litio:

- La risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del litio

ISRS y antidepresivos tricíclicos:

- **Fluoxetina,** un inhibidor potente de la CYP2D6, incrementa la concentración plasmática de la risperidona, pero en menor medida, la de la fracción antipsicótica activa.
- **Paroxetina,** un inhibidor potente de la CYP2D6, incrementa las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero en menor medida, en dosis de hasta 20 mg/día, la de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, las dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta la farmacocinética de la risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- La sertralina, un inhibidor débil de la CYP2D6, y la fluvoxamina, un inhibidor débil de la CYP3A4, en dosis de hasta 100 mg/día no están asociadas con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de la risperidona.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, las dosis mayores a 100 mg/día de sertralina o fluvoxamina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

3.1.9.7. TIENAM® 500 mg

Expediente : 27048
Radicado : 20191136227
Fecha : 18/07/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 549 mg de Imipenem (Tienamicina Formamidina Monohidrato) equivalente a 500 mg de Tienamicina Anhidra + 500 mg de Cilastatina Ácida

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Alternativa para el manejo de infecciones localizadas o sistémicas o mixtas, producidas por gérmenes sensibles al Imipenem

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes y beta-lactámicos, su uso no es recomendable en niños menores de 3 meses, ni durante la lactancia.

Adminístrese con precaución durante el embarazo, en insuficiencia renal severa donde se requiere ajustes en la dosificación, en colitis o enfermedad gastrointestinal o en diarrea de origen no determinado.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 012019
- Información para Prescribir Versión 012019

Nueva dosificación

Dosis y administración

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TIENAM® está disponible para infusión intravenosa.

Se presentan primero las recomendaciones de administración y administración de la infusión intravenosa.

Las dosis recomendadas de TIENAM® representan la cantidad de imipenem a ser administrada. También está presente una cantidad equivalente de cilastatina.

La dosis diaria total de TIENAM® se debe determinar basándose en el tipo o la severidad de la infección, y se debe administrar en varias dosis iguales, tomando en consideración el grado de sensibilidad del microorganismo o microorganismos y la función renal.

Infusión intravenosa

Dosis en Adultos

Sólo para inyección intravenosa

- La dosificación de TIENAM I.V. en pacientes adultos se debe basar en la sospecha o confirmación de patógenos susceptibles como se muestra en la Tabla 1 abajo. Las recomendaciones de dosificación para TIENAM I.V representan la cantidad de imipenem a ser administrada. Una cantidad equivalente de cilastatina también está presente en la solución.
- Estas dosis deben usarse para pacientes con una depuración de creatinina mayor o igual a 90 mL/min. Se debe realizar una reducción de la dosis para pacientes con una depuración de creatinina inferior a 90 mL/min como se muestra en la Tabla 2 (ver Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal).
- Se recomienda que la dosis máxima diaria total no exceda 4 g / día.
- Administrar 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.
- Administrar 1000 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.
- En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la velocidad de infusión puede disminuir.

Tabla 1: Dosificación de TIENAM I.V. en Pacientes Adultos con una Depuración de Creatinina Mayor o Igual a 90 mL/min

Sensibilidad del Patógeno Sospechada o Confirmada	Dosis de TIENAM I.V.
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana	500 mg cada 6 horas O 1000 mg cada 8 horas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



susceptible	
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con sensibilidad intermedia	1000 mg cada 6 horas

Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

Los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 90 mL/ min requieren una reducción de la dosis de TIENAM I.V. como se indica en la Tabla 2. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal. Utilice el método de Cockcroft-Gault que se describe a continuación para calcular la depuración de creatinina:

Hombres:
$$\frac{(\text{peso en Kg}) \times (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinine sérica (mg/100 mL)}}$$

Mujeres:
$$(0.85) \times (\text{valor calculado para hombres})$$

Tabla 2: Dosificación de TIENAM I.V. para Pacientes Adultos en Varios Grupos de Función Renal Según la Depuración de Creatinina Estimada (CLcr)

	Depuración de Creatinina (mL/min)			
	Mayor que o Igual a 90	Menos que 90 a Mayor que o Igual a 60	Menos que 60 a Mayor que o Igual a 30	Menos que 30 a Mayor que o Igual a 15
Dosis de TIENAM I.V. *†	500 mg cada 6 horas	400 mg cada 6 horas	300 mg cada 6 horas	200 mg cada 6 horas
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana susceptible:	O			
	1000 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 8 horas	500 mg cada 12 horas
Dosis de TIENAM I.V. *†	1000 mg cada 6 horas	750 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 12 horas

Acta No. 25 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se sospecha o se demuestra que la infección debe a especies bacterianas con sensibilidad intermedia	se	horas			
--	----	-------	--	--	--

* Administre dosis menores o iguales a 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Administre dosis superiores a 500 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la tasa de infusión puede disminuir.

En pacientes con una depuración de creatinina de menos de 30 a mayor o igual a 15 mL/min, puede haber un riesgo incrementado de convulsiones. Los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 15 mL/min no deben recibir TIENAM I.V a menos que se inicie la hemodiálisis dentro de las 48 horas. No hay información adecuada para recomendar el uso de TIENAM I.V en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosificación en Pacientes en Hemodiálisis

Cuando trate a pacientes con depuración de creatinina de menos de 15 mL/min que se someten a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con depuración de creatinina de menos de 30 a más que o igual a 15 mL/min en la Tabla 2 anterior. Tanto el imipenem como la cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir TIENAM I.V. después de la hemodiálisis y en intervalos medidos desde el final de esa sesión de hemodiálisis. Los pacientes con diálisis, especialmente aquellos con enfermedad de fondo del SNC, deben ser monitoreados cuidadosamente; para pacientes en hemodiálisis, TIENAM I.V. es recomendado solo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

Dosificación en Pacientes Pediátricos (3 meses o mayores)

TIENAM I.V. no se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones

TIENAM I.V. no se recomienda en pacientes pediátricos <30 Kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles

Según los estudios en adultos, la dosis máxima diaria total en pacientes pediátricos no debe exceder los 4 g / día

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada para pacientes pediátricos con infecciones no relacionadas con el SNC se muestra en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Dosis de TIENAM I.V. Recomendada en Pacientes Pediátricos para Infecciones no Relacionadas con el SNC

Edad	Dosis (mg/Kg) *,†	Frecuencia (horas)
Mayor que o igual a 3 Meses de Edad		
	15-25 mg/Kg	Cada 6 horas
Menor que o igual a 3 Meses de Edad (Mayor que o igual a 1.500 g de peso corporal)		
4 semanas a 3 meses de edad	25 mg/Kg	Cada 6 horas
1 a 4 semanas de edad	25 mg/Kg	Cada 8 horas
Menos de 1 semana de edad	25 mg/Kg	Cada 12 horas

* Las dosis menores o iguales a 500 mg deben administrarse mediante infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Las dosis mayores a 500 mg deben administrarse mediante infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

Se recomienda que la dosis máxima diaria total no exceda 4g/día.

Preparación de la Solución de TIENAM para Administración IV

TIENAM I.V. se suministra en forma de polvo seco en un vial de una sola dosis que debe ser reconstituido y diluido usando una técnica aséptica antes de la infusión IV como se describe a continuación.

- Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe ser reconstituido agregando aproximadamente 10 mL del diluyente apropiado al vial. Lista de diluyentes apropiados son los siguientes:
 - o Cloruro de sodio para inyección al 0,9%
 - o Dextrosa para inyección al 5%
 - o Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,9%
 - o Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,45%
 - o Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,225%

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Extraiga 20 mL (10 mL por 2) del diluyente de la bolsa de infusión adecuada y reconstituya el vial con 10 mL del diluyente. La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión IV directa.
- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante a los 80 mL restantes de la bolsa de infusión.
- Agregue los 10 mL adicionales de solución de infusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de infusión antes de administrar. Agitar la mezcla resultante hasta que esté transparente.
- Las soluciones reconstituidas de TIENAM I.V. van de incoloro a amarillo. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.
- Para pacientes con insuficiencia renal, una dosis reducida de TIENAM I.V. será administrada de acuerdo con el CrCl del paciente, según se determinó en la Tabla 4. Prepare 100 ml de solución para infusión como se indicó anteriormente. Seleccione el volumen (mL) de la solución de infusión final necesaria para la dosis adecuada de TIENAM I.V. como se muestra en la Tabla 4.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloraciones o partículas visibles.

Tabla 4: Preparación de las Dosis de TIENAM I.V.

Depuración de Creatinina(mL/min)	Dosis de TIENAM I.V. (imipenem/cilastatina (mg))	Volumen (mL) de la Solución que se Eliminará y se Desechará de la Preparación	Volumen (mL) de la Solución de Infusión Final Necesaria para la Dosificación
Mayor que o igual a 90	500/500	N/A	100
Menor que 90 a mayor que o igual a 60	400/400	20	80
Menor que 60 a mayor que o igual a 30	300/300	40	60
Menor que 30 a mayor que o igual a 15	200/200	60	40

Acta No. 25 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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, únicamente así:
Nueva dosificación

Dosis y administración

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a niños menores de un año de edad.

TIENAM® está disponible para infusión intravenosa.

Se presentan primero las recomendaciones de administración y administración de la INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Las dosis recomendadas de TIENAM® representan la cantidad de imipenem a ser administrada. También está presente una cantidad equivalente de cilastatina.

La dosis diaria total de TIENAM® se debe determinar basándose en el tipo o la severidad de la infección, y se debe administrar en varias dosis iguales, tomando en consideración el grado de sensibilidad del microorganismo o microorganismos y la función renal.

INFUSIÓN INTRAVENOSA

Dosis en Adultos

Sólo para inyección intravenosa

- La dosificación de TIENAM I.V. en pacientes adultos se debe basar en la sospecha o confirmación de patógenos susceptibles como se muestra en la Tabla 1 abajo. Las recomendaciones de dosificación para TIENAM I.V representan la cantidad de imipenem a ser administrada. Una cantidad equivalente de cilastatina también está presente en la solución.
- Estas dosis deben usarse para pacientes con una depuración de creatinina mayor o igual a 90 mL/ min. Se debe realizar una reducción de la dosis para pacientes con una depuración de creatinina inferior a 90 mL/min como se muestra en la Tabla 2 (ver Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal).
- Se recomienda que la dosis máxima diaria total no exceda 4 g / día.
- Administrar 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.
- Administrar 1000 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la velocidad de infusión puede disminuir.

Tabla 1: Dosificación de TIENAM I.V. en Pacientes Adultos con una Depuración de Creatinina Mayor o Igual a 90 mL/min

Sensibilidad del Patógeno Sospechada o Confirmada	Dosis de TIENAM I.V.
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana susceptible	500 mg cada 6 horas O 1000 mg cada 8 horas
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con sensibilidad intermedia	1000 mg cada 6 horas

Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

Los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 90 mL/ min requieren una reducción de la dosis de TIENAM I.V. como se indica en la Tabla 2. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal. Utilice el método de Cockcroft-Gault que se describe a continuación para calcular la depuración de creatinina:

Hombres:
$$\frac{(\text{peso en Kg}) \times (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinine sérica (mg/100 mL)}}$$

Mujeres:
$$(0.85) \times (\text{valor calculado para hombres})$$

Tabla 2: Dosificación de TIENAM I.V. para Pacientes Adultos en Varios Grupos de Función Renal Según la Depuración de Creatinina Estimada (CLcr)

	Depuración de Creatinina (mL/min)			
	Mayor que o Igual a 90	Menos que 90 a Mayor que o Igual a 60	Menos que 60 a Mayor que o Igual a 30	Menos que 30 a Mayor que o Igual a 15

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de TIENAM I.V. ^{*,†} Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana susceptible:	500 mg cada 6 horas	400 mg cada 6 horas	300 mg cada 6 horas	200 mg cada 6 horas
	O			
Dosis de TIENAM I.V. ^{*,†} Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con sensibilidad intermedia (ver MICROBIOLOGÍA):	1000 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 8 horas	500 mg cada 12 horas
Dosis de TIENAM I.V. ^{*,†} Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con sensibilidad intermedia (ver MICROBIOLOGÍA):	1000 mg cada 6 horas	750 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 12 horas

* Administre dosis menores o iguales a 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Administre dosis superiores a 500 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la tasa de infusión puede disminuir.

En pacientes con una depuración de creatinina de menos de 30 a mayor o igual a 15 mL/ min, puede haber un riesgo incrementado de convulsiones (ver PRECAUCIONES). Los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 15 mL/ min no deben recibir TIENAM I.V a menos que se inicie la hemodiálisis dentro de las 48 horas. No hay información adecuada para recomendar el uso de TIENAM I.V en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosificación en Pacientes en Hemodiálisis

Cuando trate a pacientes con depuración de creatinina de menos de 15 mL/ min que se someten a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con depuración de creatinina de menos de 30 a más que o igual a 15 mL/ min en la Tabla 2 anterior (ver Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal). Tanto el imipenem como la cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir TIENAM I.V. después de la hemodiálisis y en intervalos medidos desde el final de esa sesión de hemodiálisis. Los pacientes con diálisis, especialmente aquellos con enfermedad de fondo del SNC, deben ser monitoreados cuidadosamente; para pacientes en hemodiálisis, TIENAM I.V. es recomendado solo cuando el beneficio

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



supera el riesgo potencial de convulsiones. (ver Dosificación en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal).

Dosificación en Pacientes Pediátricos (3 meses o mayores)

TIENAM I.V. no se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones

TIENAM I.V. no se recomienda en pacientes pediátricos <30 Kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles

Según los estudios en adultos, la dosis máxima diaria total en pacientes pediátricos no debe exceder los 4 g / día

La dosis recomendada para pacientes pediátricos con infecciones no relacionadas con el SNC se muestra en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Dosis de TIENAM I.V. Recomendada en Pacientes Pediátricos para Infecciones no Relacionadas con el SNC

Edad	Dosis (mg/Kg) *†	Frecuencia (horas)
Mayor que o igual a 3 Meses de Edad		
	15-25 mg/Kg	Cada 6 horas
Menor que o igual a 3 Meses de Edad (Mayor que o igual a 1.500 g de peso corporal)		
4 semanas a 3 meses de edad	25 mg/Kg	Cada 6 horas
1 a 4 semanas de edad	25 mg/Kg	Cada 8 horas
Menos de 1 semana de edad	25 mg/Kg	Cada 12 horas

* Las dosis menores o iguales a 500 mg deben administrarse mediante infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Las dosis mayores a 500 mg deben administrarse mediante infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

Se recomienda que la dosis máxima diaria total no exceda 4g/día.

Preparación de la Solución de TIENAM para Administración IV

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TIENAM I.V. se suministra en forma de polvo seco en un vial de una sola dosis que debe ser reconstituido y diluido usando una técnica aséptica antes de la infusión IV como se describe a continuación.

- **Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe ser reconstituido agregando aproximadamente 10 mL del diluyente apropiado al vial. Lista de diluyentes apropiados son los siguientes:**
 - o **Cloruro de sodio para inyección al 0,9%**
 - o **Dextrosa para inyección al 5%**
 - o **Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,9%**
 - o **Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,45%**
 - o **Dextrosa para inyección al 5% + Cloruro de sodio para inyección al 0,225%**
- **Extraiga 20 mL (10 mL por 2) del diluyente de la bolsa de infusión adecuada y reconstituya el vial con 10 mL del diluyente. La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión IV directa.**
- **Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante a los 80 mL restantes de la bolsa de infusión.**
- **Agregue los 10 mL adicionales de solución de infusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de infusión antes de administrar. Agitar la mezcla resultante hasta que esté transparente.**
- **Las soluciones reconstituidas de TIENAM I.V. van de incoloro a amarillo. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.**
- **Para pacientes con insuficiencia renal, una dosis reducida de TIENAM I.V. será administrada de acuerdo con el CrCl del paciente, según se determinó en la Tabla 4. Prepare 100 ml de solución para infusión como se indicó anteriormente. Seleccione el volumen (mL) de la solución de infusión final necesaria para la dosis adecuada de TIENAM I.V. como se muestra en la Tabla 4.**

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloraciones o partículas visibles.

Tabla 4: Preparación de las Dosis de TIENAM I.V.



Depuración de Creatinina(mL/min)	Dosis de TIENAM I.V. (imipenem/cilastatina (mg))	Volumen (mL) de la Solución que se Eliminará y se Desechará de la Preparación	Volumen (mL) de la Solución de Infusión Final Necesaria para la Dosificación
Mayor que o igual a 90	500/500	N/A	100
Menor que 90 a mayor que o igual a 60	400/400	20	80
Menor que 60 a mayor que o igual a 30	300/300	40	60
Menor que 30 a mayor que o igual a 15	200/200	60	40

Así mismo, en interacciones debe incluir anticoagulantes orales: la administración simultánea de antibióticos con warfarina puede potenciar sus efectos anticoagulantes. Se han notificado numerosos informes que describen el aumento del efecto anticoagulante de los medicamentos anticoagulantes orales, incluida la warfarina, en pacientes que recibían simultáneamente agentes antibacteriales.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto y ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario.

**3.1.9.8. VARGATEF®100 MG
VARGATEF®150 MG**

Expediente : 20114966 / 20143788
Radicado : 20191145629 / 20191145639
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada cápsula contiene 120,40 mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib Base
- Cada cápsula contiene 180,6 mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib Base

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea de pacientes con cpm localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcino tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del vegf, con excepción de bevacizumab.

Contraindicaciones:

- vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.
- vargatef® está contraindicado durante el embarazo.
- para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Precauciones y advertencias:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea:

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico lumenlung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado = 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con vargatef®.

Náuseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con vargatef®. En el caso de deshidratación, se requiere la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia:

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado $ctcae > 3$ en los pacientes tratados con vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática:

La seguridad y la eficacia de vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o severa (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes. Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) o de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos. Deben investigarse los niveles de transaminasas, alpk y bilirrubina antes de iniciar un tratamiento combinado de vargatef® más docetaxel.

Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel. Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente. En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos ($ast/alt > 3$ veces el uln en combinación con bilirrubina = 2 veces el uln y $alpk < 2$ veces el uln), debe suspenderse el tratamiento con vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Poblaciones especiales: la exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

En el estudio 1199.13 (lume-lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal = 50 kg; sin embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Hemorragia: la inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (lume-lung 1) con vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento de sangrado más frecuente. La mayoría de los eventos de sangrado mortales estuvieron asociados con tumores. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral. Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes.

Metástasis cerebrales:

Metástasis cerebrales estables: no se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas previamente que habían estado estables durante = 4 semanas antes del inicio del tratamiento con vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

Metástasis cerebrales activas:

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes.

Anticoagulación terapéutica:

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de rin o bien episodios de sangrado clínico.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos tromboembólicos arteriales:

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase 3 (lume-lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (fpi) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales:

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio lume-lung 1 debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de vargatef®. El tratamiento con vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Lecitina de soja:

Las cápsulas blandas de vargatef® contienen lecitina de soja.

Acta No. 25 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión No.2019FEB15_V14
- Información para Prescribir Versión No.2019FEB15_V14

Nueva dosificación

Posología

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1)

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg

Tras la interrupción de docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (véase la Tabla 2), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la Tabla 2)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** <i>O BIEN</i> Diarrea \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor inicial, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** \geq grado 2 <i>Y/O</i> Náuseas \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica \geq grado 3	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces el ULN <i>O BIEN</i> Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa;

ALT: Alanina aminotransferasa;

ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior



Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética Poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles

Modo de administración

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

- **Diarrea**

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección Reacciones adversas). En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea de leve a moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de gravedad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces el ULN en combinación con bilirrubina \geq 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente

Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se informó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados con tumores.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Vargatef® y puede considerarse la interrupción de Vargatef®. Si se reanuda el tratamiento con Vargatef®, se recomienda una dosis diaria reducida

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- Metástasis cerebrales
 - Metástasis cerebrales estables

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- Metástasis cerebrales activas

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- Anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina, o de RIN, o bien episodios de sangrado clínico.



Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase III (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de las cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [25]. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con Vargatef® más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal \geq 50 kg; sin embargo, la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Vargatef® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Vargatef® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera

Embarazo

No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Vargatef® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Vargatef®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 200 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología).

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio global, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase III, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con Vargatef® más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización de nintedanib. Las reacciones adversas específicas de Vargatef® informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 3 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (SOC)

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas



Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Perforación²⁾ Pancreatitis³⁾ [54]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [24] Elevación de las enzimas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Alanina aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Fosfatasa alcalina (ALKP) • Gamma glutamiltransferasa (GGT) [55] Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Tromboembolia venosa Sangrado²⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia¹⁾ Trombocitopenia [56]
Infecciones e infestaciones	Septicemia¹⁾ Neutropenia febril¹⁾ Abscesos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación Desequilibrio electrolítico Descenso de peso [57]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis¹⁾, incl. estomatitis Exantema, Prurito [58]

- 1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.
- 2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
- 3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión No.2019FEB15_V14**
- **Información para Prescribir Versión No.2019FEB15_V14**

Nueva dosificación:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1)

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg

Tras la interrupción de docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (véase la Tabla 2), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente

Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la Tabla 2)



Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
<p>Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**</p> <p><i>O BIEN</i></p> <p>Diarrea \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**</p>	<p>Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor inicial, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.</p>
<p>Vómitos ** \geq grado 2</p> <p><i>Y/O</i></p> <p>Náuseas \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**</p>	
<p>Otra reacción adversa hematológica o no hematológica \geq grado 3</p>	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
<p>Elevación de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces el ULN</p> <p><i>O BIEN</i></p> <p>Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN</p>	<p>Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.</p>
<p>Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN</p>	<p>A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.</p>

AST: Aspartato aminotransferasa;

ALT: Alanina aminotransferasa;

ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética Poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles

Modo de administración

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Nuevas precauciones o advertencias

- **Diarrea**



La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección Reacciones adversas). En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea de leve a moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de gravedad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces el ULN en combinación con bilirrubina \geq 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente

Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratorios o mortales, y no se informó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados con tumores.

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Vargatef® y puede considerarse la interrupción de Vargatef®. Si se reanuda el tratamiento con Vargatef®, se recomienda una dosis diaria reducida

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- **Metástasis cerebrales**
 - **Metástasis cerebrales estables**

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- **Metástasis cerebrales activas**

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- **Anticoagulación terapéutica**

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en dichos pacientes. Los pacientes que estén

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina, o de RIN, o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase III (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con Vargatef® más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal \geq 50 kg; sin embargo, la cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea $<$ 50 kg.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Vargatef® que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Vargatef® hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Vargatef® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Vargatef®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 200 mg dos veces al día.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio global, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase III, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con Vargatef® más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización de nintedanib. Las reacciones adversas específicas de Vargatef® informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 3 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (SOC)



Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Resumen tabulado de reacciones adversas
Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Perforación²⁾ Pancreatitis³⁾ [54]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [24] Elevación de las enzimas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Alanina aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Fosfatasa alcalina (ALKP) • Gamma glutamiltransferasa (GGT) [55] Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Tromboembolia venosa Sangrado²⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia¹⁾ Trombocitopenia [56]
Infecciones e infestaciones	Septicemia¹⁾ Neutropenia febril¹⁾ Abscesos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación Desequilibrio electrolítico Descenso de peso [57]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis¹⁾, incl. estomatitis Exantema, Prurito [58]

- 1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.
- 2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
- 3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI.

3.1.9.9. LIPITOR® TABLETAS 10 MG
LIPITOR® TABLETAS 20 MG
LIPITOR® TABLETAS 40 MG
LIPITOR® TABLETAS 80 MG

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527
Radicado : 20191101519 / 20191101528 / 20191101531 / 20191101534
Fecha : 29/05/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebro vascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

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
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir basada en CDS versión 19.0 de Abril 05 de 2019
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para cajas

Nueva dosificación

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Las dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendado. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Véase la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas. Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $>3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía.

El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de Atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, Inhibidores de la proteasa VIH/VHC, letermovir o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK), aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ECV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204).

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40mg) con diltiazem (240mg), se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina
Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día)

Inhibidores de transportadores.

La Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos.

La administración concomitante de Atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la Atorvastatina (relación de ABC: 8.7). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por día.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29. Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente.

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria.

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en relación ABC; 0.66 sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinil estradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinil estradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables.

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En la base de datos de estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo compuesta por 16.066 (8755 Lipitor frente a 7311 placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) que se pueden asociar con el tratamiento con atorvastatina, reportados en pacientes participantes en estudios clínicos controlados con placebo incluyen:

- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringo-laríngeo, epistaxis.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, flatulencia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.
- Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la Creatin fosfoquinasa en sangre.

Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

- Trastornos psiquiátricos: pesadillas.
- Trastornos oculares: visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.
- Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos.
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colestasis.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello.
- Trastornos generales y problemas del sitio de administración: malestar general, pirexia.
- Investigaciones: leucocituria.

No todos los efectos listados antes, han sido asociados causativamente con el tratamiento con atorvastatina.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Pediátricos.

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más frecuentes observadas en los dos grupos, sin importar la valoración de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en un estudio de 3 años, en niños de 6 años y mayores, basados en la evaluación de la maduración general y el desarrollo, evaluación de la escala de Tanner, y mediciones de altura y peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en pacientes adultos.

Experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales con la atorvastatina:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis)

Lesiones, envenenamiento o complicaciones al procedimiento: ruptura de tendón

Trastornos del metabolismo y la nutrición: aumento de peso

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, amnesia, mareo, disgeusia

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, erupciones ampulosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, artralgia, miositis, dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor precordial, edema periférico, fatiga.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar las modificaciones propuestas en los ítems de indicaciones, posología y grupo etario, y hacer el trámite correspondiente.

La Sala llama la atención que en el inserto y la IPP el interesado coloca una indicación que no corresponde con la aprobada por el Invima. La Sala invita al interesado a que sea más cuidadoso con los trámites que solicita.

3.1.9.10. BOSULIF® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 25 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

BOSULIF® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20100516 / 20112120
Radicado : 20191108356 / 20191108357
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib
- Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (Imc ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de administración.
Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alt, ast).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con Imc ph+ de fc recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en $\text{alt } \geq 3 \times \text{Isn}$ y la bilirrubina total superior a $2 \times \text{Isn}$ con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times \text{Isn}$ en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia ph^+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con Imc ph^+ de fc recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (tfge) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con lmc de fc tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en tfge a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en tfge a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 3 meses fue de 5,29 ml/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 48 meses fue de 10.51 ml/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis b.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (bcr-abl) del punto de ruptura de la región de grupo-abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis b (hbv) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis b deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis b (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por hbv durante el tratamiento. Los portadores de hbv que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por hbv a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del citocromo p-450 (cyp)3a.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inhibidores de cyp3a potentes o moderados.

Inductores de cyp3a

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inductores de cyp3a potentes o moderados.

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 CDSv.16.0 del 08-02-2019
- Información para Prescribir Inserto Versión CDSv.16.0 del 08-02-2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	<ul style="list-style-type: none">- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento.- Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.- Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas. Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas. Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4). Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 .

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 100 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas. Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L y/o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥50 × 10 ⁹ /L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.
---	---

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica. No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL< 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos.

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada. LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa. En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos. En pacientes con deterioro renal severo (CrCL< 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos. El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1611 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica. Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución mediana desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TGFe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m².

Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal. En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Inductores de CYP3A.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib.

Inhibidores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible. En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib. En un estudio realizado en 24 sujetos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas. En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib. En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A. Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A. En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP).

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa in vitro dependiente del pH.

Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos.

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{máx}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio in vitro indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios in vitro indican que bosutinib tiene un bajo potencial de inhibir la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP por sus siglas en inglés, sistemáticamente), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP por sus siglas en inglés) OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés) OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés) OCT1, y OCT2 en concentraciones relevantes clínicamente, pero puede tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto intestinal y OCT1.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Según descubrimientos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0.4 y 0.2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Embarazo.

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la dosis final. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Solo existen datos limitados sobre mujeres embarazadas que consuman bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,6 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1-2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número reducido de crías nacidas a ≥ 30 mg / kg / día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg / kg / día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg / kg / día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basado en el ABC no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la de los seres humanos a la dosis de 400 mg y 0,7 veces la de los seres humanos a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Lactancia.

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes. Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [14C] a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

Nuevas reacciones adversas

Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19,4% de los pacientes), trombocitopenia (13,7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12,1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT. Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2 con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante ≥ 2 N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ TKI N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección de tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos*	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Disnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Efusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea	131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vómito	106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal [§]	127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante a TKI ≥ 2 N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^h	106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito	27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conectivo						
Artralgia	47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda	38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación						
Pirexia	76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ⁱ	78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^j	43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia	42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento Aspartato aminotransferasa	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

	LMC de FC LMC de FC LMC de FA, Resistente o Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC LMC de FC LMC de FA, Resistente o Resistente a TKI		LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	N=284		N=119			
Clasificación	Todos los grados	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados	Grado 3/4 n (%)
Órgano-Sistema	n (%)		n (%)		n (%)	
Término preferido	n (%)		n (%)		n (%)	

Fecha : 02OCT15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, versión 19.0)

Las columnas “Grado 3”, “Grado 4” Indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mielógena crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mielógena crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mielógena crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa

^a Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basados en el MedDRA versión 19.0

^b La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.

^d Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.

^e Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.

^f Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos:

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.						

^g Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.

^h Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.

ⁱ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.

^j Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio superior) nasofaringitis)
Comunes	neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos, Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas).
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y polipos)	
Poco Común	Síndrome de Lisis tumoral
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fósforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza
Comunes	Disgeusia, mareos
Trastornos del oído y el laberinto	
Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico. QT Electrocardiografico prolongado(síndrome QT largo)
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Comunes	Hipertensión (Incluyendo aumento de la presión sanguínea, incremento de la presión sistólica, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

	pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares	
Muy Comunes	Incremento Alanina aminotransferasa, incremento aspartato aminotransferasa
Comunes	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad , trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes	lesión hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy comunes	Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes	Urticaria, prurito, acné
Poco comunes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens- Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy comunes	Artralgia, dolor de espalda.
Comunes	mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Comunes	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Muy comunes	Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico),astenia.
Comunes	Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.
Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;
GGT = gamma-glutamilttransferasa.

Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Sobredosis. La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de eventos adversos graves asociados a las sobredosis. A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar las modificaciones propuestas en los ítems de indicaciones y posología, y hacer el trámite correspondiente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala llama la atención que en el inserto y la IPP el interesado coloca una indicación que no corresponde con la aprobada por el Invima. La Sala invita al interesado a que sea más cuidadoso con los trámites que solicita.

**3.1.9.11. RETACNYL 0.05% CREMA
RETACNYL CREMA 0,025%**

Expediente : 1980805 / 51308
Radicado : 20191136956 / 20191152304
Fecha : 19/07/2019 / 09/08/2019
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición:

- Cada 100 g de crema contiene 0.05 g de Tretinoína
- Cada 100 g de crema contiene 0.025 g de Tretinoína

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Tratamiento del acné vulgar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol.

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
- Inserto Versión REC-01
- Información para Prescribir Versión REC-01

Nueva dosificación

Posología y forma de administración.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación

Aplicar por la noche. La frecuencia de aplicación debe ajustarse de acuerdo con las reacciones obtenidas.

En caso de irritación primaria significativa, cambie a una aplicación cada dos días.

Si no se produce una reacción local, la frecuencia se puede aumentar a 2 aplicaciones por día. Desde el final de la segunda semana hasta el final del tratamiento inicial (12 a 14 semanas), la tasa de aplicación es en promedio una vez por día o menos en caso de irritación persistente.

Es importante prescribir una frecuencia de aplicación que evite reacciones desagradables; solo son aceptables el eritema ligero, la exfoliación moderada o incluso una leve sensación de ardor. Es importante advertir sobre las reacciones más graves en pacientes con piel delgada o que tienen el pelo rubio o rojo, y elegir la dosis que mejor se adapte a ellos. Para obtener mejores resultados, se debe advertir al paciente sobre las reacciones normales que forman parte del inicio del tratamiento: irritación primaria y eflorescencia de transición; esto debe revisarse regularmente para adaptar la dosis y mantener la irritación primaria al mínimo.

Se debe advertir al paciente sobre la naturaleza tardía de la mejora, sobre la importancia de seguir la terapia hasta el tercer mes para obtener resultados óptimos y sobre la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para evitar la recaída.

La mejora es claramente visible hacia la 6ta semana de tratamiento y continúa logrando los mejores resultados posibles hacia la 12 o 14 semana.

En este momento, o antes, si todo el acné ha desaparecido, el paciente puede pasar al tratamiento de mantenimiento de 2 o 3 aplicaciones por semana.

Las instrucciones de uso deben adaptarse en caso de terapia múltiple.

- Trastornos de la queratinización - verrugas planas:
- La frecuencia de aplicación dependerá de la naturaleza de la condición. En promedio, esto es de 1 a 2 aplicaciones por día.

Metodo de administración

Después de lavar y secar cuidadosamente la piel, masajee ligeramente una capa delgada de crema sobre las lesiones, evitando los ojos, párpados, labios y fosas nasales.

Acta No. 25 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

Lavarse las manos después del uso.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres que planean quedar embarazadas
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Precauciones de uso:

Debido a posibles intolerancias, como el edema transitorio y la eczematización, es aconsejable realizar pruebas repetidas en un área pequeña de la piel (prueba de contacto) durante las primeras aplicaciones. Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una irritación grave, el tratamiento debe interrumpirse de forma temporal o indefinida.

En caso de aplicación accidental a membranas mucosas, ojos, boca, fosas nasales o heridas abiertas, enjuague bien con agua tibia.

Debido a la naturaleza irritante del tratamiento, debe evitarse el uso concomitante de productos cosméticos de limpieza astringentes y agentes de secado o irritantes (como productos perfumados o productos que contienen alcohol).

La exposición al sol y las lámparas UV pueden causar irritación adicional y debe evitarse.

Sin embargo, el tratamiento puede continuarse si la exposición al sol se reduce al mínimo estricto (con un sombrero y crema solar) y se ajusta la frecuencia de aplicación.

En el caso de una exposición excepcional al sol (por ejemplo, un día en la playa), no aplique el día anterior, el mismo día o el día siguiente.

Si la exposición previa ha provocado una quemadura solar, espere hasta que haya sanado por completo antes de comenzar de nuevo el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Acta No. 25 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





Puede producir irritación reversible, que debe desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento o se espacian las aplicaciones. Puede producir sensación de calor o picazón leve después de la aplicación.

Debido a la presencia de ácido sórbico, existe un riesgo de urticaria.

Debido a la presencia de butil hidroxitolueno y de butilhidroxianisol, existe un riesgo de eczema e irritación de la piel, los ojos y las membranas mucosas.

Debido a la presencia de metil y propil parahidroxibenzoato, existe un riesgo de eczema de contacto; En circunstancias excepcionales acompañadas de urticaria y broncoespasmos.

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

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración.

Dosificación

Aplicar por la noche. La frecuencia de aplicación debe ajustarse de acuerdo con las reacciones obtenidas.

En caso de irritación primaria significativa, cambie a una aplicación cada dos días.

Si no se produce una reacción local, la frecuencia se puede aumentar a 2 aplicaciones por día. Desde el final de la segunda semana hasta el final del tratamiento inicial (12 a 14 semanas), la tasa de aplicación es en promedio una vez por día o menos en caso de irritación persistente.

Es importante prescribir una frecuencia de aplicación que evite reacciones desagradables; solo son aceptables el eritema ligero, la exfoliación moderada o incluso una leve sensación de ardor. Es importante advertir sobre las reacciones más graves en pacientes con piel delgada o que tienen el pelo rubio o rojo, y elegir la dosis que mejor se adapte a ellos. Para obtener mejores resultados, se debe advertir al paciente sobre las reacciones normales que forman parte del inicio del tratamiento: irritación primaria y eflorescencia de transición; esto debe revisarse regularmente para adaptar la dosis y mantener la irritación primaria al mínimo.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir al paciente sobre la naturaleza tardía de la mejora, sobre la importancia de seguir la terapia hasta el tercer mes para obtener resultados óptimos y sobre la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para evitar la recaída.

La mejora es claramente visible hacia la 6ta semana de tratamiento y continúa logrando los mejores resultados posibles hacia la 12 o 14 semana.

En este momento, o antes, si todo el acné ha desaparecido, el paciente puede pasar al tratamiento de mantenimiento de 2 o 3 aplicaciones por semana.

Las instrucciones de uso deben adaptarse en caso de terapia múltiple.

- Trastornos de la queratinización - verrugas planas:
- La frecuencia de aplicación dependerá de la naturaleza de la condición. En promedio, esto es de 1 a 2 aplicaciones por día.

Metodo de administración

Después de lavar y secar cuidadosamente la piel, masajee ligeramente una capa delgada de crema sobre las lesiones, evitando los ojos, párpados, labios y fosas nasales.

Lavarse las manos después del uso.

Nuevas contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres que planean quedar embarazadas
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Precauciones de uso:

Debido a posibles intolerancias, como el edema transitorio y la eczematización, es aconsejable realizar pruebas repetidas en un área pequeña de la piel (prueba de contacto) durante las primeras aplicaciones. Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una irritación grave, el tratamiento debe interrumpirse de forma temporal o indefinida.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de aplicación accidental a membranas mucosas, ojos, boca, fosas nasales o heridas abiertas, enjuague bien con agua tibia.

Debido a la naturaleza irritante del tratamiento, debe evitarse el uso concomitante de productos cosméticos de limpieza astringentes y agentes de secado o irritantes (como productos perfumados o productos que contienen alcohol).

La exposición al sol y las lámparas UV pueden causar irritación adicional y debe evitarse.

Sin embargo, el tratamiento puede continuarse si la exposición al sol se reduce al mínimo estricto (con un sombrero y crema solar) y se ajusta la frecuencia de aplicación.

En el caso de una exposición excepcional al sol (por ejemplo, un día en la playa), no aplique el día anterior, el mismo día o el día siguiente.

Si la exposición previa ha provocado una quemadura solar, espere hasta que haya sanado por completo antes de comenzar de nuevo el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Puede producir irritación reversible, que debe desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento o se espacian las aplicaciones. Puede producir sensación de calor o picazón leve después de la aplicación.

Debido a la presencia de ácido sórbico, existe un riesgo de urticaria.

Debido a la presencia de butil hidroxitolueno y de butilhidroxianisol, existe un riesgo de eczema e irritación de la piel, los ojos y las membranas mucosas.

Debido a la presencia de metil y propil parahidroxibenzoato, existe un riesgo de eczema de contacto; En circunstancias excepcionales acompañadas de urticaria y broncoespasmos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto y la IPP en idioma español.

Acta No. 25 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

3.1.9.12. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 MG

Expediente : 230133
Radicado : 20191075556 / 20191153058
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 200 mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Epilepsia:

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los Pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal. Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Lamictal en tabletas y tabletas dila lamotrigina puede causar linfocitosis hemofagocítica (lh) generando una respuesta excesiva del sistema inmunitario potencialmente mortalespersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Advertencias y precauciones:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con lamictal. La

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de stevens johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net) (vea reacciones adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como ssj (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con lamictal

- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica (vea reacciones adversas). El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (cid) y fallo de múltiples

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina. El estudio de líquido cefalorraquídeo (lcr) analizado de estos pacientes se caracterizó por pleocitosis leve/moderada, niveles normales de glucosa y un aumento de proteínas leve/moderado. El recuento leucocitario mostró predominio de neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque se reportó predominio de linfocitos en 1/3 de los casos evaluados. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas de compromiso de otros órganos (hígado y riñón), lo que sugiere que la meningitis aséptica observada podía formar parte de una reacción de hipersensibilidad.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (hlh)

Hlh se presentó en pacientes que tomaban lamictal. Hlh es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, concentraciones séricas elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anormalidades de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de hlh. Debe discontinuarse lamictal, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo lamictal.

Acta No. 25 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 ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con aeds en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de aeds (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales, posología y administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (trh), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en fsh y lh séricos (vea interacciones). Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (oct 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del oct 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de lamictal con sustratos del oct 2 con un índice terapéutico estrecho, p. Ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónido, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

Lamictal tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Ecg de patrón brugada

Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ecg de patrón brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar lamictal en pacientes con síndrome de brugada.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe 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

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y falla orgánica:

Se han reportado casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés), que incluyen fiebre, rash cutáneo y/o linfadenopatias y compromiso orgánico como hepatitis, nefritis, miocarditis o miositis, llegando a semejar una infección viral. Algunos casos con desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con lamictal, debe advertirse al paciente que una erupción o síntomas de hipersensibilidad puede ser indicio de un evento serio y debe ser reportado inmediatamente a su médico tratante.

Discrasias sanguíneas:

Se han reportado casos que incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Epilepsia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros fármacos, el retiro abrupto de lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rhabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de lamictal.

Trastorno bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

La lamotrigina puede causar linfocitosis hemofagocítica (hlh) generando una respuesta excesiva del sistema inmunitario potencialmente mortal

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007835 emitido mediante Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.9.1, en el sentido de modificar la dosificación aprobada mediante Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.9.1, eliminando la información sobre crisis de ausencia. Si esto no es posible, se acepta la inclusión de la posología de acuerdo al concepto del Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.9.1 y se solicita se incluya la indicación: "Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia", esto para que la información de la indicación y la posología sea coherente, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión GDS46-IP123
- Información para Prescribir Versión GDS46-IP123

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud de modificación de dosificación allegada por el interesado, en el sentido de retirar la posología de crisis de ausencia, indicación no aprobada en el Registro Sanitario.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Posología y Administración

Las tabletas dispersables/masticables de LAMICTAL pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de LAMICTAL calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de LAMICTAL recomendado (vea Advertencias y Precauciones).

Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de LAMICTAL exceda cinco semividas, generalmente LAMICTAL deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar LAMICTAL en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

EPILEPSIA

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con LAMICTAL o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Posología en monoterapia para la epilepsia

• Adultos (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

La dosis inicial de LAMICTAL en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en terapia agregada para la epilepsia

- **Adultos (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)**

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de LAMICTAL para alcanzar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.



Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para adultos mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento		Semanas 1 – 2	Semanas 3 – 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoina Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis

• Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima.

La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL.				

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad (véase Estudios Clínicos). Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

TRASTORNO BIPOLAR

- Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis.

LAMICTAL está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de LAMICTAL hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de LAMICTAL en la manía.



Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (18 años de edad y mayores) tratados por TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoina Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario (dos dosis divididas)
c) Monoterapia con LAMICTAL O Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	200 mg (Rango 100-400mg) (una vez al día o dos dosis divididas)
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.				

**La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con LAMICTAL O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg. Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante ⁺
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica..			

* Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día



a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato

Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de LAMICTAL al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.

(b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMICTAL

A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMICTAL en el transcurso de tres semanas.

(c) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de LAMICTAL en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuación de LAMICTAL en pacientes adultos con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMICTAL comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.

- **Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)**

El uso de LAMICTAL no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea Advertencias y Precauciones). No se ha establecido la seguridad y eficacia de LAMICTAL para el trastorno bipolar en este grupo de edad.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS GENERALES PARA LAMICTAL EN POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES

- **Mujeres que toman anticonceptivos hormonales**

(a) Inicio de LAMICTAL en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones), no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para LAMICTAL solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) , o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega LAMICTAL en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.



(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50% (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

• Uso con atazanavir/ritonavir

Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (véase Interacciones), no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la dosis de LAMICTAL basándose solamente en el uso de atazanavir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si LAMICTAL es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si LAMICTAL es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de LAMICTAL si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir.

• Ancianos (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de LAMICTAL en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

• Daño hepático

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica (vea Farmacocinética).

• Insuficiencia renal

Se debe tener cuidado cuando se administra LAMICTAL a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

LAMICTAL tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con LAMICTAL. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con LAMICTAL**
- uso concomitante de valproato.**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con LAMICTAL, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el LAMICTAL de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el LAMICTAL en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) analizado de estos pacientes se caracterizó por pleocitosis leve/moderada, niveles normales de glucosa y un aumento de proteínas leve/moderado. El recuento leucocitario mostró predominio de neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque se reportó predominio de linfocitos en 1/3 de los casos evaluados. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas de compromiso de otros órganos (hígado y riñón), lo que sugiere que la meningitis aséptica observada podía formar parte de una reacción de hipersensibilidad.

Linfocitosis hemofagocítica (HLH)

HLH se presentó en pacientes que tomaban LAMICTAL.

HLH es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones séricas elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de HLH. Debe discontinuarse LAMICTAL, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

La linfocitosis hemofagocítica (HLH), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. Tiene síntomas como fiebre persistente, puede causar graves problemas en las células sanguíneas y en órganos como el hígado, los riñones y los pulmones.

Los profesionales de la salud deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la HLH para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad.

Frecuentemente el diagnóstico es difícil, ya que los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La HLH también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Si los pacientes en tratamiento con lamotrigina presentan fiebre o sarpullido, se debe suspender la lamotrigina si se sospecha la presencia de HLH u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Hay que informar a los pacientes que deben consultar con su médico de inmediato si presentan síntomas de HLH durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un diagnóstico de HLH si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes signos o síntomas:

Fiebre

Hepatomegalia (dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la parte superior derecha del abdomen)

Inflamación de los nódulos linfáticos

Erupción cutánea

Piel u ojos amarillos

Sangrado inusual

Problemas del sistema nervioso (convulsiones, dificultad para caminar y trastornos visuales) Esplenomegalia;

Citopenia que afecta a una cantidad igual o superior a 2 o 3 linajes de sangre periférica (hemoglobina < 90 g/L (en bebés < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L; plaquetas < 100 x 10⁹/L; neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L)

Hipertrigliceridemia (265 mg/dl); y/o Triglicéridos en ayunas \geq 3,0 mmol/L

Hipofibrinogenemia (fibrinógeno \leq 1,5 g/L)

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

Poca actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ferritina \geq 500 μ g/L; CD25 soluble (es decir, receptor soluble de la IL-2) \geq 2.400 U/mL.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo LAMICTAL.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo LAMICTAL para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de LAMICTAL:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para LAMICTAL en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de LAMICTAL sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de LAMICTAL con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo.

Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, LAMICTAL no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

LAMICTAL tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

ECG de patrón Brugada

Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ECG de patrón Brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar LAMICTAL en pacientes con síndrome de Brugada.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe 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.

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y falla orgánica:

Se han reportado casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), que incluyen fiebre, rash cutáneo y/o linfadenopatías y compromiso orgánico como hepatitis, nefritis, miocarditis o miositis, llegando a semejar una infección viral. Algunos casos con desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con LAMICTAL, debe advertirse al paciente que una erupción o síntomas de hipersensibilidad puede ser indicio de un evento serio y debe ser reportado inmediatamente a su médico tratante.

Discrasias sanguíneas:

Se han reportado casos que incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Epilepsia

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de LAMICTAL puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de LAMICTAL se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de LAMICTAL.

Trastorno bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Nuevas interacciones:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla 6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos.

No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Tabla 6: Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona Rifampicina Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Combinación etinilestradiol/levonorgestrel **	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina Felbamato Gabapentina Levetiracetam Pregabalina Topiramato
		Zonisamida Aripiprazole Lacosamida Perampanel

* Para obtener orientación sobre la dosificación, véase Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes.

** No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos con TRH, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina; ver Posología y Administración – Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.

• **Interacciones que involucran a los FAEs**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos AED (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con LAMICTAL (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de LAMICTAL resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de lamotrigina en menos del 10%.

Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

- Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos

La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de LAMICTAL en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y C_{máx} de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de LAMICTAL, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró LAMICTAL únicamente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el AUC de lamotrigina.

No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas. Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

- Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y C_{máx} de lamotrigina, respectivamente.

Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes.

Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación. No se han

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- **Interacciones que involucran a otros medicamentos**

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes.

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado.

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8µM.

- **Interacciones involucrando pruebas de laboratorio**

Se ha reportado que LAMICTAL interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS46-IP123 y la información para Prescribir Versión GDS46-IP123.

Acta No. 25 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

3.1.9.13. GILENYA ® 0.5 MG CAPSULA DURA

Expediente : 20032912
Radicado : 20191145564
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.56 mg de Fingolimod HCl equivalente a 0.5 mg de Fingolimob

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

- gilenya está indicado como tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.
- gilenya está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 años en adelante con esclerosis múltiple recidivante

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis). Procesos cancerígenos activos conocidos.

Pacientes con infarto de miocardio (im), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (tia, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase iii/iv según la new york heart association (nyha) en los 6 meses previos. Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con fármacos antiarrítmicos de clase ia o clase iii.

Pacientes con un bloqueo atrioventricular (av) de segundo grado mobitz tipo ii o bloqueo av de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con un intervalo qtc basal mayor o igual a 500 mseg.

Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de gilenya es la reducción dosodependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20-30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase el apartado farmacología clínica).

Los efectos de gilenya sobre el sistema inmunitario (véase el apartado farmacología clínica) pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista (véase el apartado reacciones adversas). Antes de iniciar el tratamiento con gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento con gilenya, el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período (véase el subapartado retirada del tratamiento).

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase iii en comparación con el placebo. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con gilenya (véanse los apartados reacciones adversas e interacciones). Hay que pedir a los pacientes que reciben gilenya que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con gilenya y, antes de reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios.

Desde la comercialización de gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) (véase el apartado reacciones adversas). La Imp es una infección oportunista

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causada por el virus jc, que puede ocasionar la muerte o una invalidez severa. Ha habido casos de Imp tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de Imp parece ser mayor en los pacientes que viven en japon; actualmente se desconocen las razones. Se han producido otros casos de Imp en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la Imp. Los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de resonancia magnética que puedan indicar la presencia de Imp. Ante una sospecha de Imp, se suspenderá el tratamiento con gilenya hasta que se haya descartado que el paciente la padece.

Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento (véase el apartado reacciones adversas). La meningitis criptocócica puede ser mortal. Por ello, es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Antes del tratamiento con gilenya es necesario evaluar si el paciente está inmunizado contra la varicela. Así pues, antes de iniciar la terapia con gilenya, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (vzv) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con gilenya (véase el apartado reacciones adversas). El inicio del tratamiento con gilenya debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con gilenya y hasta dos meses después de su retirada (véase el subapartado retirada del tratamiento). Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos atenuados (véase el apartado interacciones).

Para los pacientes pediátricos, consulte el subapartado pacientes pediátricos.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (véase el apartado reacciones adversas), en el 0,5% de los pacientes tratados con gilenya 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la terapia con gilenya los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular (véase el apartado reacciones adversas). No se ha estudiado gilenya en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con gilenya, y que se les hagan exploraciones periódicas durante ella.

No se ha evaluado la continuación de gilenya en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con gilenya, hay que considerar los posibles beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo durante las primeras 6 horas de tratamiento.

Con la continuación del tratamiento, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico (véase el apartado farmacología clínica: frecuencia y ritmo cardíacos). En los pacientes tratados con gilenya 0,5 mg, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de unos 8 latidos por minuto, en promedio. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes adultos y a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos (véase el apartado reacciones adversas). Los pacientes que tuvieron bradicardias se mantenían por lo general asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con gilenya se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de mobitz de tipo i (wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes adultos que recibieron gilenya 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, y por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con gilenya. Durante el uso comercial de gilenya se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (véase el apartado reacciones adversas).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por consiguiente, al inicio del tratamiento con gilenya, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la administración del medicamento, se debe instaurar el tratamiento adecuado que corresponda y mantener al paciente en observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se le deberá mantener monitorizado en un centro médico hasta el día siguiente, y la estrategia de monitorización que se haya aplicado tras esta primera dosis debe repetirse después de la segunda administración de gilenya.

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

- si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 años y menores 12 años, o si es el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si 6 horas después de administrar la primera dosis el ecg revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ecg revela un intervalo qtc \geq 500 ms, debe mantenerse monitorizado al paciente hasta el día siguiente.

Debido al riesgo de alteraciones graves del ritmo cardíaco, gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente. Dado que el inicio del tratamiento con gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo qt, gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación de qt significativa (qtc > 470 mseg (mujeres) o > 450 mseg (hombres) (ver sección contraindicaciones). Es mejor evitar gilenya en pacientes con factores de riesgo relevantes para la prolongación del intervalo qt, por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del intervalo qt. Dado que la bradicardia significativa puede tolerarse mal en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave no tratada, gilenya no debe usarse en estos pacientes (ver sección contraindicaciones). En pacientes para quienes gilenya no está contraindicado, si se considera el tratamiento, se debe buscar asesoramiento de un cardiólogo antes del inicio del tratamiento para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada, que debería durar toda la noche.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que el inicio del tratamiento con gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo qt, gilenya no debe utilizarse en los pacientes que presenten una prolongación significativa del qt (qtc >470 ms [mujeres adultas], qtc >460 ms [pacientes pediátricas] o >450 ms [varones adultos y pediátricos]). Conviene evitar la administración de gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo qt; por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del qt. Si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

El uso de gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

No se ha estudiado gilenya en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase ia (p. Ej., quinidina o procainamida) o de clase iii (p. Ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases ia y iii se han asociado a casos de taquicardia helicoidal (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca, gilenya no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos.

Se tiene escasa experiencia de uso de gilenya en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. Ej., la ivabradina o la digoxina). Dado que el inicio del tratamiento con gilenya también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca (véase el subapartado bradiarritmia), el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con gilenya puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general el tratamiento con gilenya no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Si se prevé iniciar el tratamiento con gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada al principio del tratamiento, que debe mantenerse hasta el día siguiente (véase el apartado interacciones).

Si una vez transcurrido el primer mes de tratamiento con gilenya se interrumpe durante más de dos semanas, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden reaparecer al reinstaurarlo, y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Durante las primeras dos semanas de tratamiento, en caso de interrupción de un día o más se recomienda seguir los procedimientos correspondientes a la primera administración. Durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento se recomienda seguir tales procedimientos si la interrupción es de más de 7 días.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (alt). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de alt por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes adultos del grupo de gilenya 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando las cifras de alt fueron más de cinco veces mayores. En algunos pacientes, las elevaciones de alt reaparecieron al reanudarse la exposición, lo que apunta a que guardan relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina. En los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura sin causa aparente, hay que controlar las enzimas hepáticas y, si se confirma la existencia de daño hepático significativo, se debe suspender definitivamente el tratamiento con gilenya (véase el apartado reacciones adversas: función hepática). Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir gilenya, se debe tener cautela a la hora de utilizar gilenya en pacientes con antecedentes de hepatopatías importantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En los ensayos clínicos y durante el uso comercial de gilenya se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr) en adultos con la dosis de 0,5 mg (véase el apartado reacciones adversas). Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas intensas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del sepr son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un sepr, se debe retirar el tratamiento con gilenya.

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por gilenya, deberán tenerse en consideración la vida media y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón ?, acetato de glatirámico o dimetilfumarato

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón α , el acetato de glatirámico o el dimetil fumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Dada la larga vida media del natalizumab y de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento iniciar el tratamiento con gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la información sobre la teriflunomida se describe un procedimiento acelerado de eliminación.

Alemtuzumab

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con gilenya tras la suspensión del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con gilenya justifique claramente los riesgos para un paciente concreto.

Carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas

Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con gilenya (véase el apartado reacciones adversas). Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares y otras neoplasias cutáneas.

Retirada del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con gilenya, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse 1-2 meses después de retirar el tratamiento (véase el apartado farmacología clínica). La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores poco después de suspender el tratamiento con gilenya puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

Poblaciones especiales

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)

Antes de iniciar el tratamiento con gilenya, se recomienda que los pacientes pediátricos hayan recibido todas las vacunas en conformidad con las pautas de vacunación vigentes.

Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del fev1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la dlco (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Gilenya debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria grave enfermedad, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tensión arterial

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo. Por lo tanto, la presión arterial deberá ser monitoreado regularmente durante el tratamiento con gilenya.

Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de

Procrear

Embarazo

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Los estudios sobre la función reproductora en ratas han demostrado que gilenya fue teratógeno a partir de dosis correspondientes al doble de la exposición que se alcanza en el ser humano con la dosis recomendada de 0,5 mg. Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la función reproductora, como pérdidas fetales y defectos orgánicos, en particular tronco arterial persistente y comunicación interventricular. Además, se sabe que el receptor afectado por el fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. Debe evitarse el uso de gilenya en la gestante o la mujer fértil, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

Los estudios realizados en ee. Uu., Canadá, en los principales países de la ue y en países sudamericanos han revelado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esclerosis múltiple (em) es similar al de la población general. En cuanto a los abortos espontáneos y las muertes fetales, el riesgo específico en la población con em en ee. Uu. Parece ser similar al de la población general de este país.

Consideraciones clínicas

Parto

No se dispone de datos sobre los efectos del fingolimod en el parto.

Datos en el ser humano

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Para los más de 300 casos prospectivos notificados de recién nacidos vivos con exposición materna al fingolimod durante el embarazo, la proporción de malformaciones congénitas significativas es similar a la prevalencia en la población general.

Datos en animales

El fingolimod fue teratógeno en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o mayores. Una dosis de 0,1 mg/kg en ratas corresponde al doble de la exposición que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg. Las malformaciones viscerales más frecuentes en los fetos fueron el tronco arterial persistente y la comunicación interventricular. Con dosis de 1 mg/kg o mayores se apreció un aumento de pérdidas postimplantacionales en las ratas y con la dosis de 3 mg/kg hubo una disminución de fetos viables. El fingolimod no fue teratógeno en conejos; no obstante, se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/kg o mayores, así como una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/kg. Una dosis de 1,5 mg/kg en conejos corresponde a una exposición similar a la que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg. Los datos disponibles no indican que gilenya se asocie a un mayor riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón.

En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (f1) se redujo en el período puerperal temprano cuando se administraron dosis que no eran tóxicas para la progenitora. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó al peso corporal, ni al desarrollo, el comportamiento o la fecundidad de los animales de la generación f1.

Lactancia

Resumen de riesgos

El fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se dispone de datos de los efectos de gilenya sobre el lactante ni sobre la producción de leche. Como muchos fármacos pasan a la leche humana y dada la posibilidad de que el fingolimod

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



produzca reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben gilenya no deben amamantar.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con gilenya, se debe comunicar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas los posibles riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con gilenya. Como el compuesto tarda unos 2 meses en eliminarse del organismo después de retirar el tratamiento (véase el apartado advertencias y precauciones), el riesgo potencial para el feto puede persistir y es necesario seguir utilizando métodos anticonceptivos durante ese período.

Infertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no indican que el fingolimod se asocie a un mayor riesgo de subfertilidad (fecundidad reducida).

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
- Inserto Versión 2019-PSB/GLC-1051-s de Jun 2019
- Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1051-s de Jun 2019
- Declaración sucinta Versión 4.0

Nueva dosificación

Posología y administración

Población destinataria general

En adultos, la dosis recomendada de Gilenya es una cápsula de 0,5 mg administrada por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (mayores de 10 años), la dosis recomendada depende del peso corporal:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: una (1) cápsula de 0,5 mg diaria por vía oral.

Gilenya se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis, el tratamiento debe proseguir con la dosis siguiente según lo previsto.

Al inicio del tratamiento con Gilenya, después de la primera dosis se recomienda la observación de todos los pacientes, incluida la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón β , el acetato de glatirámico o el dimetilfumarato.

Para conocer cuáles son las recomendaciones para sustituir con Gilenya otras terapias modificadoras de la enfermedad que se estén administrando a los pacientes, véase el apartado advertencias y precauciones: tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 10 años)

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Pacientes geriátricos

Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes mayores de 65 años.

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el origen étnico de la persona

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sexo biológico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el sexo biológico de la persona

Pacientes diabéticos

Debido al aumento potencial del riesgo de edema macular, Gilenya debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas contraindicaciones

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis). Procesos cancerígenos activos conocidos.

Pacientes que en los últimos 6 meses han tenido infarto de miocardio, angina de pecho inestable, ictus/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requirió tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación Neoyorquina de Cardiología.

Pacientes con arritmias cardíacas severas que requieren tratamiento con antiarrítmicos de las clases Ia o III.

Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo Mobitz II o con bloqueo AV de tercer grado, o con síndrome de disfunción sinusal, si no tienen marcapasos.

Pacientes con intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)

Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya es la reducción dosodependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20-30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento con Gilenya, el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período (véase el subapartado Retirada del tratamiento).

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con Gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya.

Hay que pedir a los pacientes que reciben Gilenya que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Gilenya y, antes de reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios.

Desde la comercialización de Gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar la muerte o una invalidez severa. Ha habido casos de LMP tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente. Aunque pareciera que el riesgo estimado aumenta con la exposición acumulada a lo largo del tiempo, no se conoce la relación exacta que existe entre este y la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de LMP parece ser mayor en los pacientes que viven en Japón; actualmente se desconocen las razones. Se han producido otros casos de LMP en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. Durante las resonancias magnéticas (RM) periódicas (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de RM que puedan indicar la presencia de LMP. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con Gilenya hasta que se haya descartado que el paciente la padece. Los hallazgos de RM indicativos de LMP pueden manifestarse antes que los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con medicamentos para la EM asociados a LMP (incluido Gilenya), se notificaron casos de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LMP diagnosticada por los hallazgos de la RM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo sin que hubiera signos o síntomas clínicos específicos de la LMP.

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento. La meningitis criptocócica puede ser mortal. Por ello, es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Antes del tratamiento con Gilenya es necesario evaluar si el paciente está inmunizado contra la varicela. Así pues, antes de iniciar la terapia con Gilenya, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. El inicio del tratamiento con Gilenya debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) —incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH— en pacientes tratados con el medicamento. Debido a las propiedades inmunodepresoras del fingolimod, se debe considerar la vacunación frente al VPH antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda realizar las pruebas habituales de diagnóstico precoz del cáncer, incluida la citología vaginal.

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su retirada. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos atenuados

Para los pacientes pediátricos, consulte el subpartado Pacientes pediátricos.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. No se ha estudiado Gilenya en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Gilenya, y que se les hagan exploraciones periódicas durante ella.

No se ha evaluado la continuación de Gilenya en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gilenya, hay que considerar los posibles beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo durante las primeras 6 horas de tratamiento.

Con la continuación del tratamiento, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico. En los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de unos 8 latidos por minuto, en promedio. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes adultos y a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. Los pacientes que tuvieron bradicardias se mantenían por lo general asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Gilenya se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes adultos que recibieron Gilenya 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, y por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con Gilenya. Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea.

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la administración del medicamento, se debe instaurar el tratamiento adecuado que corresponda y mantener al paciente en observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se le deberá mantener monitorizado en un centro médico hasta el día siguiente, y la estrategia de monitorización que se haya aplicado tras esta primera dosis debe repetirse después de la segunda administración de Gilenya.

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

- si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 años y menores de 12 años, o si es el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela un intervalo QTc ≥ 500 ms, debe mantenerse monitorizado al paciente hasta el día siguiente.

Debido al riesgo de trastornos graves del ritmo cardíaco, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo QT, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes que presenten una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms [mujeres adultas], QTc >460 ms [pacientes pediátricas] o >450 ms [varones adultos y pediátricos]) (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Conviene evitar la administración de Gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT; por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues suelen tolerar mal una bradicardia importante. En los pacientes para los que Gilenya no está contraindicado, si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

No se ha estudiado Gilenya en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a casos de taquicardia helicoidal (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. ej., la ivabradina o la digoxina). Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca (véase el subapartado Bradiarritmia), el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gilenya puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general el tratamiento con Gilenya no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Si se prevé iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada al principio del tratamiento, que debe mantenerse hasta el día siguiente

Si una vez transcurrido el primer mes de tratamiento con Gilenya se interrumpe durante más de dos semanas, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden reaparecer al reinstaurarlo, y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Durante las primeras 2 semanas de tratamiento, en caso de interrupción de un día o más se recomienda seguir los procedimientos correspondientes a la primera administración. Durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento se recomienda seguir tales procedimientos si la interrupción es de más de 7 días.

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes adultos del grupo de Gilenya 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando las cifras de ALT fueron más de cinco veces mayores. En algunos pacientes, las elevaciones de ALT reaparecieron al reanudarse la exposición, lo que apunta a que guardan relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina. En los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura sin causa aparente, hay que controlar las enzimas hepáticas y, si se confirma la existencia de daño hepático significativo, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya. Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir Gilenya, se debe tener cautela a la hora de utilizar Gilenya en pacientes con antecedentes de hepatopatías importantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en adultos con la dosis de 0,5 mg. Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas severas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y crisis epilépticas. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SEPR, se debe retirar el tratamiento con Gilenya.

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya, deberán tenerse en consideración la vida media de eliminación y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón β , acetato de glatirámico o dimetilfumarato

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón β , el acetato de glatirámico o el dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Dada la larga vida media de eliminación del natalizumab y de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento iniciar el tratamiento con Gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la información sobre la teriflunomida se describe un procedimiento acelerado de eliminación.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alemtuzumab

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya tras la suspensión del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya justifique claramente los riesgos para un paciente concreto.

Neoplasias malignas

Neoplasias cutáneas malignas

Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas (como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel) en los pacientes tratados con Gilenya. En los pacientes con factores de riesgo de padecer cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel. Puesto que existe un riesgo de neoplasias cutáneas malignas, se debe advertir a los pacientes tratados con Gilenya que no se expongan a la luz solar sin protección.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no hodgkiniano, pudiendo ser linfomas de linfocitos B o T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de agudización severa de la enfermedad tras retirar el tratamiento con Gilenya. En general, dichos casos aparecieron en las 12 semanas posteriores a la retirada del tratamiento, pero también se produjeron hasta 24 semanas después de retirarlo e incluso más tarde. En consecuencia, debe tenerse cautela al retirar Gilenya. Si se considera necesario suspender la administración de Gilenya, debe vigilarse a los pacientes por si aparecieran signos o síntomas pertinentes, y debe instaurarse el tratamiento que corresponda.

Lesiones tumefactas

Durante el uso comercial del producto se han descrito casos raros de lesiones tumefactas asociadas a la recaída en la esclerosis múltiple. En caso de recaídas severas, se debe realizar una RM para descartar la presencia de lesiones tumefactas. El médico debe considerar caso por caso la suspensión definitiva del tratamiento con Gilenya teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retirada del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse 1-2 meses después de retirar el tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores poco después de suspender el tratamiento con Gilenya puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

Véase también el apartado anterior: Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, se recomienda que los pacientes pediátricos hayan recibido todas las vacunas en conformidad con las pautas de vacunación vigentes.

Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Gilenya debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria grave enfermedad, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tensión arterial

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo. Por lo tanto, la presión arterial deberá ser monitoreado regularmente durante el tratamiento con Gilenya.

Embarazo, riesgo fetal y anticoncepción

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a los posibles riesgos graves para el feto, en las mujeres con capacidad de procrear es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. Se debe ofrecer orientación médica sobre el riesgo de efectos nocivos en el feto que conlleva el tratamiento.

Durante el tratamiento con Gilenya, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los 2 meses posteriores a su interrupción. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya, se debe considerar la suspensión definitiva del mismo teniendo en cuenta el balance individual de los beneficios y los riesgos tanto para la madre como para el feto. Véanse el apartado embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear y también el apartado anterior: Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La población para el análisis de la seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante. Incluye un total de 2431 pacientes adultos que recibieron Gilenya (en dosis de 0,5 o 1,25 mg).

El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. El evento adverso más frecuente registrado con una incidencia superior al 1% (con Gilenya 0,5 mg) que llevó a interrumpir el tratamiento fueron las elevaciones de la ALT (2,2%).

En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al fingolimod fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 1 presenta la frecuencia de reacciones adversas observadas durante el análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones e infestaciones			
Influenza	11,4	8,4	Muy frecuente
Sinusitis	10,9	8,3	Muy frecuente
Bronquitis	8,2	4,5	Frecuente
Herpes zóster	2,0	0,9	Frecuente
Tiña <i>versicolor</i>	1,8	0,4	Frecuente
Neumonía	0,9	0,1	Infrecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Carcinoma <i>basocelular</i>	1,8	0,6	Frecuente
Melanoma	0,1	0,3	Infrecuente**
Sarcoma de Kaposi	0	0	Muy rara**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Linfopenia	6,8	0,3	Frecuente
Leucopenia	2,2	0,1	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	24,5	22,6	Muy frecuente
Mareo	8,8	8,4	Frecuente
Migraña	5,7	3,6	Frecuente
Crisis epiléptica	0,9	0,3	Infrecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,0	0,0	Rara*
Trastornos oculares			
Visión borrosa	4,2	2,5	Frecuente
Edema macular	0,5	0,4	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	2,6	0,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	8,0	3,6	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	12,3	11,3	Muy frecuente
Disnea	9,1	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	12,6	9,6	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eczema	2,7	1,9	Frecuente
Prurito	2,7	2,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	10,0	8,9	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	1,9	0,8	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Enzimas hepáticas elevadas (elevaciones de ALT, GGT, AST)	15,2	4,1	Muy frecuente
Triglicéridos elevados en sangre	2,0	0,9	Frecuente

*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada de alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

** La categoría de frecuencia y la evaluación de los riesgos se basan en una exposición estimada de más de 24 000 pacientes a 0,5 mg de fingolimod en todos los ensayos clínicos.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han producido en el marco del uso comercial de Gilenya y se han comunicado a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.



Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria y <u>angioedema</u> al inicio del tratamiento
Trastornos del sistema nervioso
Agudización severa de la enfermedad después de la retirada de <u>Gilenya</u> (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales
Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Mialgia, artralgia
Exploraciones complementarias
Peso disminuido

Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la tasa general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo.

Se han descrito casos mortales muy raros de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo.

Ha habido casos muy raros de otras infecciones herpéticas con desenlace mortal. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con Gilenya.

Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos de infección por el VPH — incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH— en pacientes tratados con el medicamento

Durante el uso comercial del producto se han notificado casos (algunos de ellos mortales) de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., el VZV, el virus de John Cunningham, o VJC, causante de la LMP, el virus del herpes simple, o HSV), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica).

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) y en el 1,1% de los pacientes tratados con una dosis más elevada, de 1,25 mg.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros estaban asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva con la reanudación del tratamiento.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes).

No se ha estudiado el uso de Gilenya en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gilenya) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padezcan diabetes mellitus sean más propensos a padecer edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca después de la primera administración se observó a las 4-5 horas, y la frecuencia cardíaca (pulso) presentó con Gilenya 0,5 mg una disminución media de 8 latidos por minuto. La segunda administración puede provocar una pequeña disminución adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresó a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo del interferón β -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. Se detectaron bloqueos auriculoventriculares de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg.

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como durante el uso comercial de Gilenya han sido generalmente transitorios, asintomáticos y se resolvieron en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, un paciente de un ensayo clínico tratado con 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I).

Durante el uso comercial de Gilenya, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito eventos aislados de inicio tardío, tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. Los casos presentaban elementos de confusión (comedicación o enfermedades preexistentes). La relación de tales eventos con Gilenya es dudosa.

Tensión arterial

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo.

Función hepática

En numerosos pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de ALT. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e igual o superior al quíntuple de dicho límite ($\geq 5 \times \text{LSN}$), respectivamente, mientras que tales aumentos se observaron en el 1,9% y el 0,9% de los pacientes del grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los primeros 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de Gilenya aproximadamente. En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de ALT de $\geq 5 \times \text{LSN}$ y continuaron recibiendo Gilenya, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses.

Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Con respecto al inicio, la reducción del porcentaje del FEV₁ teórico

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observada en el mes 24 fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones observadas en el mes 24 fueron del 3,3% con 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% con el placebo.

Crisis epilépticas

Se han notificado casos de crisis epilépticas, incluido estado epiléptico, con el uso de Gilenya en ensayos clínicos y durante su uso comercial. Se desconoce si estos eventos tuvieron relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con Gilenya, o con ambas cosas a la vez.

Descripción de los aspectos de seguridad de especial interés

Eventos vasculares

En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos raros de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya, pero no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no hodgkiniano, pudiendo ser linfomas de linfocitos B o T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Síndrome hemofagocítico:

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una condición rara que ha sido descrita en asociación con infecciones, inmunosupresión y una variedad de enfermedades autoinmunes.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)

En el ensayo pediátrico comparativo, el perfil toxicológico en pacientes pediátricos (de 10 años a menos de 18 años de edad) que recibieron 0,25 o 0,5 mg diarios de Gilenya fue similar al observado en los pacientes adultos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio pediátrico, se notificaron casos de crisis epilépticas en el 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0,9% de los tratados con interferón β -1a.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 2019-PSB/GLC-1051-s de Jun 2019**
- **Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1051-s de Jun 2019**
- **Declaración sucinta Versión 4.0**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Población destinataria general

En adultos, la dosis recomendada de Gilenya es una cápsula de 0,5 mg administrada por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (mayores de 10 años), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- **Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: una (1) cápsula de 0,5 mg diaria por vía oral.**

Gilenya se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis, el tratamiento debe proseguir con la dosis siguiente según lo previsto.

Al inicio del tratamiento con Gilenya, después de la primera dosis se recomienda la observación de todos los pacientes, incluida la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón β , el acetato de glatirámico o el dimetilfumarato.

Para conocer cuáles son las recomendaciones para sustituir con Gilenya otras terapias modificadoras de la enfermedad que se estén administrando a los pacientes, véase el apartado advertencias y precauciones: Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 10 años)

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Pacientes geriátricos

Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes mayores de 65 años.

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el origen étnico de la persona

Sexo biológico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el sexo biológico de la persona

Pacientes diabéticos

Debido al aumento potencial del riesgo de edema macular, Gilenya debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas contraindicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

**Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
Procesos cancerígenos activos conocidos.**

Pacientes que en los últimos 6 meses han tenido infarto de miocardio, angina de pecho inestable, ictus/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada (que requirió tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación Neoyorquina de Cardiología.

Pacientes con arritmias cardíacas severas que requieren tratamiento con antiarrítmicos de las clases Ia o III.

Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo Mobitz II o con bloqueo AV de tercer grado, o con síndrome de disfunción sinusal, si no tienen marcapasos.

Pacientes con intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio

**Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)
Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes.**

Nuevas precauciones o advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya es la reducción dosodependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20-30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento con

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gilenya, el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período.

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con Gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya.

Hay que pedir a los pacientes que reciben Gilenya que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Gilenya y, antes de reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios.

Desde la comercialización de Gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar la muerte o una invalidez severa. Ha habido casos de LMP tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente. Aunque pareciera que el riesgo estimado aumenta con la exposición acumulada a lo largo del tiempo, no se conoce la relación exacta que existe entre este y la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de LMP parece ser mayor en los pacientes que viven en Japón; actualmente se desconocen las razones. Se han producido otros casos de LMP en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. Durante las resonancias magnéticas (RM) periódicas (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de RM que puedan indicar la presencia de LMP. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con Gilenya hasta que se haya descartado que el paciente la padece. Los hallazgos de RM indicativos de LMP pueden manifestarse antes que los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con medicamentos para la EM asociados a LMP (incluido Gilenya), se notificaron casos de LMP diagnosticada por los hallazgos de la RM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo sin que hubiera signos o síntomas clínicos específicos de la LMP.

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento. La meningitis criptocócica puede ser mortal. Por ello, es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Antes del tratamiento con Gilenya es necesario evaluar si el paciente está inmunizado contra la varicela. Así pues, antes de iniciar la terapia con Gilenya, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. El inicio del tratamiento con Gilenya debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) —incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH— en pacientes tratados con el medicamento. Debido a las propiedades inmunodepresoras del fingolimod, se debe considerar la vacunación frente al VPH antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda realizar las pruebas habituales de diagnóstico precoz del cáncer, incluida la citología vaginal.

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su retirada. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos atenuados

Para los pacientes pediátricos, consulte el subapartado Pacientes pediátricos.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. No se ha estudiado Gilenya en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



instaurar la terapia con Gilenya, y que se les hagan exploraciones periódicas durante ella.

No se ha evaluado la continuación de Gilenya en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gilenya, hay que considerar los posibles beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo durante las primeras 6 horas de tratamiento.

Con la continuación del tratamiento, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico. En los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de unos 8 latidos por minuto, en promedio. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes adultos y a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. Los pacientes que tuvieron bradicardias se mantenían por lo general asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Gilenya se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes adultos que recibieron Gilenya 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, y por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con Gilenya. Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea.

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la administración del medicamento, se debe instaurar el tratamiento adecuado que

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corresponda y mantener al paciente en observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se le deberá mantener monitorizado en un centro médico hasta el día siguiente, y la estrategia de monitorización que se haya aplicado tras esta primera dosis debe repetirse después de la segunda administración de Gilenya.

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

- si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 años y menores 12 años, o si es el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela un intervalo QTc ≥ 500 ms, debe mantenerse monitorizado al paciente hasta el día siguiente.

Debido al riesgo de trastornos graves del ritmo cardíaco, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo QT, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes que presenten una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms [mujeres adultas], QTc >460 ms [pacientes pediátricas] o >450 ms [varones adultos y pediátricos]). Conviene evitar la administración de Gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT; por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues suelen tolerar mal una bradicardia importante. En los pacientes para los que Gilenya no está contraindicado, si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

No se ha estudiado Gilenya en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a casos de taquicardia helicoidal (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia



Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. ej., la ivabradina o la digoxina). Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca (véase el subapartado Bradirritmia), el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gilenya puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general el tratamiento con Gilenya no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Si se prevé iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada al principio del tratamiento, que debe mantenerse hasta el día siguiente

Si una vez transcurrido el primer mes de tratamiento con Gilenya se interrumpe durante más de dos semanas, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden reaparecer al reinstaurarlo, y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Durante las primeras 2 semanas de tratamiento, en caso de interrupción de un día o más se recomienda seguir los procedimientos correspondientes a la primera administración. Durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento se recomienda seguir tales procedimientos si la interrupción es de más de 7 días.

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes adultos del grupo de Gilenya 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando las cifras de ALT fueron más de cinco veces mayores. En algunos pacientes, las elevaciones de ALT reaparecieron al reanudarse la exposición, lo que apunta a que guardan relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina. En los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura sin causa aparente, hay que controlar las enzimas hepáticas y, si se confirma la existencia de daño hepático significativo, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya. Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir Gilenya, se debe tener cautela a la hora de utilizar Gilenya en pacientes con antecedentes de hepatopatías importantes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en adultos con la dosis de 0,5 mg. Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas severas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y crisis epilépticas. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SEPR, se debe retirar el tratamiento con Gilenya.

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya, deberán tenerse en consideración la vida media de eliminación y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón β , acetato de glatirámico o dimetilfumarato

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón β , el acetato de glatirámico o el dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Dada la larga vida media de eliminación del natalizumab y de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento iniciar el tratamiento con Gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.



La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la información sobre la teriflunomida se describe un procedimiento acelerado de eliminación.

Alemtuzumab

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya tras la suspensión del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya justifique claramente los riesgos para un paciente concreto.

Neoplasias malignas

Neoplasias cutáneas malignas

Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas (como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel) en los pacientes tratados con Gilenya. En los pacientes con factores de riesgo de padecer cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel. Puesto que existe un riesgo de neoplasias cutáneas malignas, se debe advertir a los pacientes tratados con Gilenya que no se expongan a la luz solar sin protección.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no hodgkiniano, pudiendo ser linfomas de linfocitos B o T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de agudización severa de la enfermedad tras retirar el tratamiento con Gilenya. En general, dichos casos aparecieron en las 12 semanas posteriores a la retirada del tratamiento, pero también se produjeron hasta 24 semanas después de retirarlo e incluso más tarde. En consecuencia, debe tenerse cautela al retirar Gilenya. Si se considera necesario suspender la administración de Gilenya, debe vigilarse a los pacientes por si aparecieran signos o síntomas pertinentes, y debe instaurarse el tratamiento que corresponda.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lesiones tumefactas

Durante el uso comercial del producto se han descrito casos raros de lesiones tumefactas asociadas a la recaída en la esclerosis múltiple. En caso de recaídas severas, se debe realizar una RM para descartar la presencia de lesiones tumefactas. El médico debe considerar caso por caso la suspensión definitiva del tratamiento con Gilenya teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Retirada del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse 1-2 meses después de retirar el tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores poco después de suspender el tratamiento con Gilenya puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

Véase también el apartado anterior: Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, se recomienda que los pacientes pediátricos hayan recibido todas las vacunas en conformidad con las pautas de vacunación vigentes.

Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Gilenya debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria grave enfermedad, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tensión arterial

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo. Por lo tanto, la presión arterial deberá ser monitoreado regularmente durante el tratamiento con Gilenya.

Embarazo, riesgo fetal y anticoncepción

Debido a los posibles riesgos graves para el feto, en las mujeres con capacidad de procrear es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. Se debe ofrecer orientación médica sobre el riesgo de efectos nocivos en el feto que conlleva el tratamiento.

Durante el tratamiento con Gilenya, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los 2 meses posteriores a su interrupción. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya, se debe considerar la suspensión definitiva del mismo teniendo en cuenta el balance individual de los beneficios y los riesgos tanto para la madre como para el feto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La población para el análisis de la seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante. Incluye un total de 2431 pacientes adultos que recibieron Gilenya (en dosis de 0,5 o 1,25 mg).

El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dorsalgia. El evento adverso más frecuente registrado con una incidencia superior al 1% (con Gilenya 0,5 mg) que llevó a interrumpir el tratamiento fueron las elevaciones de la ALT (2,2%).

En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al fingolimod fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

La Tabla 1 presenta la frecuencia de reacciones adversas observadas durante el análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones e infestaciones			
Influenza	11,4	8,4	Muy frecuente
Sinusitis	10,9	8,3	Muy frecuente
Bronquitis	8,2	4,5	Frecuente
Herpes zóster	2,0	0,9	Frecuente
Tiña versicolor	1,8	0,4	Frecuente
Neumonía	0,9	0,1	Infrecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Carcinoma basocelular	1,8	0,6	Frecuente
Melanoma	0,1	0,3	Infrecuente**
Sarcoma de Kaposi	0	0	Muy rara**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Linfopenia	6,8	0,3	Frecuente
Leucopenia	2,2	0,1	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	24,5	22,6	Muy frecuente
Mareo	8,8	8,4	Frecuente
Migraña	5,7	3,6	Frecuente
Crisis epiléptica	0,9	0,3	Infrecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,0	0,0	Rara*
Trastornos oculares			
Visión borrosa	4,2	2,5	Frecuente
Edema macular	0,5	0,4	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	2,6	0,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	8,0	3,6	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	12,3	11,3	Muy frecuente
Disnea	9,1	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	12,6	9,6	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eczema	2,7	1,9	Frecuente
Prurito	2,7	2,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	10,0	8,9	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	1,9	0,8	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Enzimas hepáticas elevadas (elevaciones de ALT, GGT, AST)	15,2	4,1	Muy frecuente
Triglicéridos elevados en sangre	2,0	0,9	Frecuente

*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada de alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

** La categoría de frecuencia y la evaluación de los riesgos se basan en una exposición estimada de más de 24 000 pacientes a 0,5 mg de fingolimod en todos los ensayos clínicos.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han producido en el marco del uso comercial de Gilenya y se han comunicado a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.



Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria y <u>angioedema</u> al inicio del tratamiento
Trastornos del sistema nervioso
Agudización severa de la enfermedad después de la retirada de <u>Gilenya</u> (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales
Náuseas
Trastornos <u>musculoesqueléticos</u> y del tejido conjuntivo
Mialgia, artralgia
Exploraciones complementarias
Peso disminuido

Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la tasa general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo.

Se han descrito casos mortales muy raros de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo.

Ha habido casos muy raros de otras infecciones herpéticas con desenlace mortal. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con Gilenya.

Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos de infección por el VPH — incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH— en pacientes tratados con el medicamento

Durante el uso comercial del producto se han notificado casos (algunos de ellos mortales) de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., el VZV, el virus de John Cunningham, o VJC, causante de la LMP, el virus del herpes simple, o HSV), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica).

Edema macular

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) y en el 1,1% de los pacientes tratados con una dosis más elevada, de 1,25 mg.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros estaban asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva con la reanudación del tratamiento.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes).

No se ha estudiado el uso de Gilenya en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gilenya) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padezcan diabetes mellitus sean más propensos a padecer edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca después de la primera administración se observó a las 4-5 horas, y la frecuencia cardíaca (pulso) presentó con Gilenya 0,5 mg una disminución media de 8 latidos por minuto. La segunda administración puede provocar una pequeña disminución adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresó a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo del interferón β -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. Se detectaron bloqueos auriculoventriculares de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como durante el uso comercial de Gilenya han sido generalmente transitorios, asintomáticos y se resolvieron en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, un paciente de un ensayo clínico tratado con 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I).

Durante el uso comercial de Gilenya, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito eventos aislados de inicio tardío, tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. Los casos presentaban elementos de confusión (comedicación o enfermedades preexistentes). La relación de tales eventos con Gilenya es dudosa.

Tensión arterial

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo.

Función hepática

En numerosos pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de ALT. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e igual o superior al quintuple de dicho límite ($\geq 5 \times \text{LSN}$), respectivamente, mientras que tales aumentos se observaron en el 1,9% y el 0,9% de los pacientes del grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los primeros 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de Gilenya aproximadamente. En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de ALT de $\geq 5 \times \text{LSN}$ y continuaron recibiendo Gilenya, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Con respecto al inicio, la reducción del porcentaje del FEV₁ teórico observada en el mes 24 fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones observadas en el mes 24 fueron del 3,3% con 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% con el placebo.

Crisis epilépticas

Se han notificado casos de crisis epilépticas, incluido estado epiléptico, con el uso de Gilenya en ensayos clínicos y durante su uso comercial. Se desconoce si estos eventos tuvieron relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con Gilenya, o con ambas cosas a la vez.

Descripción de los aspectos de seguridad de especial interés

Eventos vasculares

En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos raros de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya, pero no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no hodgkiniano, pudiendo ser linfomas de linfocitos B o T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Síndrome hemofagocítico:

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una condición rara que ha sido descrita en asociación con infecciones, inmunosupresión y una variedad de enfermedades autoinmunes.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)

En el ensayo pediátrico comparativo, el perfil toxicológico en pacientes pediátricos (de 10 años a menos de 18 años de edad) que recibieron 0,25 o 0,5 mg diarios de Gilenya fue similar al observado en los pacientes adultos.

En el estudio pediátrico, se notificaron casos de crisis epilépticas en el 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0,9% de los tratados con interferón β -1a.

3.1.9.14. IMPRUVIA® 1MG

Expediente : 20122269
Radicado : 20191152826
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene Tartrato de Rasagilina equivalente a 1 mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Acta 8/2008 (2.1.1.3)

Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (mao) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinas y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* El empleo con concomitante con fluoxetina o fluvoxamina: - deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de la fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. - deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. * no se recomienda el empleo concomitante con dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. * debe tenerse especial precaución al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento. * no se recomienda en niños ni adolescentes menores de 18 años puesto que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

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 03, JULIO 2019, IN-CO-IMP-002
- Información para Prescribir Versión 03, JULIO 2019, IN-CO-IMP-002

Nueva dosificación

Adultos, mayores de 18 años.

Dosis: 1 mg una vez al día con o sin Levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve no deben exceder una dosis de 0,5 mg una vez al día

Nuevas contraindicaciones

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- RASAGILINA está contraindicado para su uso con dextrometorfano debido al riesgo de episodio de psicosis o comportamiento extraño.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave

Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de rasagilina y el inicio del tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o ISRN. De manera similar, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN antes de comenzar con la rasagilina. Debido a larga vida media de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir al menos cinco semanas (quizás más tiempo, especialmente si la fluoxetina se ha prescrito de forma crónica y / o en dosis más altas) entre la suspensión de la fluoxetina y el inicio del mesilato de rasagilina.

Ciprofloxacina y otros inhibidores de CYP1A2:

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

Deterioro hepático:

Debe tenerse especial precaución al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Insuficiencia renal:

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

Hipertensión e interacción tiramina / rasagilina:

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

No se requiere restricción de tiramina en la dieta durante el tratamiento con las dosis recomendadas de rasagilina. Sin embargo, ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina que podrían causar hipertensión grave debido a la interacción de la tiramina (incluidos varios síndromes clínicos denominados urgencia o crisis hipertensiva) en pacientes que toman el medicamento, incluso a las dosis recomendadas debido a una mayor sensibilidad. Se debe recomendar a los pacientes que eviten los alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de rasagilina debido a la posibilidad de grandes aumentos de la presión arterial, incluidos los síndromes clínicos denominados urgencia hipertensiva, crisis o emergencia. No hubo casos de crisis hipertensiva en el programa de desarrollo clínico asociado con 1 mg de tratamiento diario con rasagilina, en el que la mayoría de los pacientes no siguieron la restricción de tiramina en la dieta.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Melanoma:

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

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

Disquinesia por tratamiento con levodopa:

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

Hipotensión ortostática y síncope

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

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

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

Alucinaciones:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Control de impulso / comportamientos compulsivos:

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

Poblaciones especiales

Uso en el embarazo

Los estudios reproductivos realizados con rasagilina en animales no revelaron ningún efecto negativo a dosis mucho más altas que las utilizadas en los estudios clínicos. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados de rasagilina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Uso en niños

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

Uso en ancianos

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad. En estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: a) cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia; b) disquinesia, hipotensión ortostática, caída, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y sequedad en la boca junto con el tratamiento con levodopa; c) Dolor musculoesquelético, como dolor de espalda y cuello, y artralgia en ambos regímenes. Estas reacciones adversas no se asociaron con una tasa elevada de interrupción del fármaco. Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Infecciones e infestaciones Comunes: influenza Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) Comunes: carcinoma de piel Trastornos de la sangre y del sistema linfático Comunes: leucopenia Trastornos del sistema inmunológico Comunes: alergia Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco comunes: disminución del apetito Trastornos psiquiátricos Comunes: depresión, alucinaciones. Desconocido: Trastornos del control de impulsos Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: cefalea Poco comunes: accidente cerebrovascular Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS) Trastornos oculares Comunes: conjuntivitis Trastornos del oído y del laberinto Comunes: vértigo Trastornos cardíacos Comunes: angina de pecho Poco comunes: infarto de miocardio

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares Desconocido: Hipertensión Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Comunes: rinitis Trastornos gastrointestinales Comunes: flatulencia Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes: dermatitis Poco comunes: rash vesiculoampoloso Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Comunes: dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis. Trastornos renales y urinarios Comunes: urgencia miccional Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Comunes: fiebre, malestar.

Terapia coadyuvante

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Poco comunes: melanoma cutáneo Trastornos del metabolismo y de la nutrición Comunes: disminución del apetito Trastornos psiquiátricos Comunes: alucinaciones, sueños anormales Poco comunes: confusión Desconocido: Trastornos del control de impulsos Trastornos del sistema nervioso. Muy comunes: disquinesia Comunes: distonía, síndrome del túnel carpiano, trastorno del equilibrio Poco comunes: accidente cerebrovascular Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS). Trastornos cardíacos Poco comunes: angina de pecho Trastornos vasculares Comunes: hipotensión ortostática Desconocido: Hipertensión Trastornos gastrointestinales: Comunes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sequedad de boca Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes: rash Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Comunes: artralgia, dolor cervical Exploraciones complementarias Comunes: disminución de peso Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Frecuentes: caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hipotensión ortostática

En estudios ciegos controlados con placebo, se notificó hipotensión ortostática grave en un sujeto (0,3%) en el brazo de rasagilina (estudios adjuntos), ninguno en el brazo de placebo. Los datos de ensayos clínicos sugieren además que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Hipertensión

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del control de impulsos

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

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

La somnolencia diaria excesiva (hipersomnia, letargo, sedación, ataques del sueño, somnolencia, inicio repentino del sueño) puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos. Se ha informado un patrón similar de somnolencia diaria excesiva después de la comercialización con rasagilina. Se han notificado casos de pacientes tratados con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos, que se quedan dormidos mientras realizan actividades de la vida diaria. Aunque muchos de estos pacientes informaron somnolencia mientras tomaban rasagilina con otros medicamentos dopaminérgicos, algunos percibieron que no tenían signos de advertencia, como somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta inmediatamente antes del evento. Algunos de estos eventos se informaron más de un año después del inicio del tratamiento.

Alucinaciones

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

Síndrome de serotonina

Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero en los ensayos de rasagilina se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina ≤ 50 mg / diario, trazodona ≤ 100 mg / diario, citalopram ≤ 20 mg / diario, sertralina ≤ 100 mg / diario, y paroxetina ≤ 30 mg / diario. Los pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno han reportado casos de síndrome de serotonina potencialmente mortal asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia, metadona o propoxifeno concomitantemente con rasagilina (período post-comercialización).

Melanoma maligno

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Meperidina

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

Dextrometorfano

El uso concomitante de Rasagilina y dextrometorfano no se permitió en los estudios clínicos. Se ha informado que la combinación de inhibidores de la MAO y dextrometorfano causa breves episodios de psicosis o comportamiento extraño. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibitoria de la MAO de rasagilina, el dextrometorfano está contraindicado.

Inhibidores de MAO

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

Medicamentos simpaticomiméticos

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

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

Antidepresivos

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

Ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2

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

Antagonistas dopaminérgicos

Acta No. 25 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

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

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 03, JULIO 2019, IN-CO-IMP-002**
- **Información para Prescribir Versión 03, JULIO 2019, IN-CO-IMP-002**

Nueva dosificación:

Adultos, mayores de 18 años.

Dosis: 1 mg una vez al día con o sin Levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve no deben exceder una dosis de 0,5 mg una vez al día

Nuevas contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones o advertencias:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de rasagilina y el inicio del tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN. De manera similar, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN antes de comenzar con la rasagilina. Debido a larga vida media de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir al menos cinco semanas (quizás más tiempo,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialmente si la fluoxetina se ha prescrito de forma crónica y / o en dosis más altas) entre la suspensión de la fluoxetina y el inicio del mesilato de rasagilina.

Ciprofloxacina y otros inhibidores de CYP1A2:

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

Deterioro hepático:

Debe tenerse especial precaución al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Insuficiencia renal:

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

Hipertensión e interacción tiramina / rasagilina:

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

No se requiere restricción de tiramina en la dieta durante el tratamiento con las dosis recomendadas de rasagilina. Sin embargo, ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina que podrían causar hipertensión grave debido a la interacción de la tiramina (incluidos varios síndromes clínicos denominados urgencia o crisis hipertensiva) en pacientes que toman el medicamento, incluso a las dosis recomendadas debido a una mayor sensibilidad. Se debe recomendar a los pacientes que eviten los alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de rasagilina debido a la posibilidad de grandes aumentos de la presión arterial, incluidos los síndromes clínicos denominados urgencia hipertensiva, crisis o emergencia. No hubo casos de crisis hipertensiva en el programa de desarrollo clínico asociado con 1 mg de tratamiento diario con rasagilina, en el que la mayoría de los pacientes no siguieron la restricción de tiramina en la dieta.

Melanoma:

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (2 a aproximadamente 6 veces más alto) de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollar melanoma que la población general. No está claro si el aumento en el riesgo observado se debió a la enfermedad de Parkinson u otros factores, como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson.

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

Disquinesia por tratamiento con levodopa:

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

Hipotensión ortostática y síncope

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

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

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

Alucinaciones:

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Control de impulso / comportamientos compulsivos:

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

Poblaciones especiales

Uso en el embarazo

Los estudios reproductivos realizados con rasagilina en animales no revelaron ningún efecto negativo a dosis mucho más altas que las utilizadas en los estudios clínicos. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados de rasagilina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Madres lactantes

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

Uso en niños

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

Uso en ancianos

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad. En estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: a) cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia; b) disquinesia, hipotensión ortostática, caída, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y sequedad en la boca junto con el tratamiento con levodopa; c) Dolor musculoesquelético, como dolor de espalda y cuello, y artralgia en ambos regímenes. Estas reacciones adversas no se asociaron con una tasa elevada de interrupción del fármaco. Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Infecciones e infestaciones Comunes: influenza Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) **Comunes:** carcinoma de piel **Trastornos de la sangre y del sistema linfático Comunes:** leucopenia **Trastornos del sistema inmunológico Comunes:** alergia **Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco comunes:** disminución del apetito **Trastornos psiquiátricos Comunes:** depresión, alucinaciones. **Desconocido:** Trastornos del control de impulsos **Trastornos del**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema nervioso Muy frecuentes: cefalea Poco comunes: accidente cerebrovascular Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS) Trastornos oculares Comunes: conjuntivitis Trastornos del oído y del laberinto Comunes: vértigo Trastornos cardíacos Comunes: angina de pecho Poco comunes: infarto de miocardio Trastornos vasculares Desconocido: Hipertensión Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Comunes: rinitis Trastornos gastrointestinales Comunes: flatulencia Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes: dermatitis Poco comunes: rash vesiculoampollosa Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Comunes: dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis. Trastornos renales y urinarios Comunes: urgencia miccional Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Comunes: fiebre, malestar.

Terapia coadyuvante

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Poco comunes: melanoma cutáneo Trastornos del metabolismo y de la nutrición Comunes: disminución del apetito Trastornos psiquiátricos Comunes: alucinaciones, sueños anormales Poco comunes: confusión Desconocido: Trastornos del control de impulsos Trastornos del sistema nervioso. Muy comunes: disquinesia Comunes: distonía, síndrome del túnel carpiano, trastorno del equilibrio Poco comunes: accidente cerebrovascular Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS). Trastornos cardíacos Poco comunes: angina de pecho Trastornos vasculares Comunes: hipotensión ortostática Desconocido: Hipertensión Trastornos gastrointestinales: Comunes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sequedad de boca Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes: rash Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Comunes: artralgia, dolor cervical Exploraciones complementarias Comunes: disminución de peso Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Frecuentes: caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hipotensión ortostática

En estudios ciegos controlados con placebo, se notificó hipotensión ortostática grave en un sujeto (0,3%) en el brazo de rasagilina (estudios adjuntos), ninguno en el brazo de placebo. Los datos de ensayos clínicos sugieren además que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Hipertensión

La rasagilina inhibe selectivamente la MAO-B y no se asocia con un aumento de la sensibilidad a la tiramina a la dosis indicada (1 mg / día). En estudios ciegos controlados con placebo (monoterapia y adyuvante) no se informó hipertensión grave

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en ningún sujeto en el brazo de rasagilina. En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de hipertensión arterial, incluidos casos poco frecuentes de crisis hipertensiva asociados con la ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina en pacientes que tomaban rasagilina. En el período posterior a la comercialización, hubo un caso de presión arterial elevada en un paciente que usaba el hidrocloruro de tetrahidrozolina vasoconstrictor oftálmico mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de impulsos

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

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

La somnolencia diaria excesiva (hipersomnia, letargo, sedación, ataques del sueño, somnolencia, inicio repentino del sueño) puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos. Se ha informado un patrón similar de somnolencia diaria excesiva después de la comercialización con rasagilina. Se han notificado casos de pacientes tratados con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos, que se quedan dormidos mientras realizan actividades de la vida diaria. Aunque muchos de estos pacientes informaron somnolencia mientras tomaban rasagilina con otros medicamentos dopaminérgicos, algunos percibieron que no tenían signos de advertencia, como somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta inmediatamente antes del evento. Algunos de estos eventos se informaron más de un año después del inicio del tratamiento.

Alucinaciones

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

Síndrome de serotonina

Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero en los ensayos de rasagilina se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina ≤ 50 mg / diario, trazodona ≤ 100 mg / diario, citalopram ≤ 20 mg / diario, sertralina ≤ 100 mg / diario, y paroxetina ≤ 30 mg / diario. Los pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno han reportado casos de síndrome de serotonina potencialmente mortal

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia, metadona o propoxifeno concomitantemente con rasagilina (período post-comercialización).

Melanoma maligno

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

Nuevas interacciones:

Meperidina

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

Dextrometorfano

El uso concomitante de Rasagilina y dextrometorfano no se permitió en los estudios clínicos. Se ha informado que la combinación de inhibidores de la MAO y dextrometorfano causa breves episodios de psicosis o comportamiento extraño. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibitoria de la MAO de rasagilina, el dextrometorfano está contraindicado.

Inhibidores de MAO

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

Medicamentos simpaticomiméticos

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

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antidepresivos

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

Ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2

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

Antagonistas dopaminérgicos

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

3.1.9.15. TRANSTEC 35 mcg/h TRANSTEC 52.5 mcg/h TRANSTEC 70 mcg/h

Expediente : 19967651 / 19967652 / 19967654
Radicado : 20181196987 / 20181196985 / 20181196983
20191097103 / 20191097101 / 20191097122
Fecha : 23/05/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Composición:

- Cada parche contiene 20mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 30mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 40mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica: Solución para uso transdérmico (parche)

Indicación: Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

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 y advertencias

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto para el usuario, Versión 3.0 de Septiembre 2018 Basado en CCDS v. 10.10
- Información para el prescriptor, Versión: CCDS 10.10 de Septiembre 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante los Autos No. 2019002707 / 2019002280 / 2019002281, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto para el usuario, Versión 3.0 de Septiembre 2018 Basado en CCDS v. 10.10**
- **Información para el prescriptor, Versión: CCDS 10.10 de Septiembre 2018**

Nuevas precauciones y advertencias

TRANSTEC® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo cráneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.

La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria.

La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con TRANSTEC®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de TRANSTEC®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto, tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con TRANSTEC®.

Acta No. 25 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

Como TRANSTEC® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado. El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Pacientes con fiebre / calor externo.

La fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con TRANSTEC®. Por lo tanto, en el tratamiento con TRANSTEC®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

Embarazo y lactancia CCSI

Embarazo

No existe información adecuada sobre el uso de TRANSTEC® en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Altas dosis de buprenorfina durante el final del embarazo pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un breve periodo de administración.

La administración prolongada de buprenorfina durante el último trimestre del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el neonato.

Por consiguiente, TRANSTEC® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

La buprenorfina se excreta en la leche materna. Se ha reportado que inhibe la lactancia en ratas.

No se debe utilizar TRANSTEC® durante la lactancia.

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria CCSI

TRANSTEC® tiene una fuerte influencia sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinaria.

Aun cuando se emplee de acuerdo a las instrucciones, TRANSTEC® puede afectar las reacciones del paciente a tal grado que la seguridad para conducir vehículos y la capacidad para operar maquinaria puede verse deterioradas. Esto aplica particularmente al inicio del tratamiento, en algún cambio de dosis o cuando

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TRANSTEC® se emplea concomitantemente con otras sustancias de acción central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.

Los pacientes que se ven afectados (por ejemplo, que experimentan sensación de mareos, somnolencia o visión doble o borrosa) no deben conducir vehículos o utilizar maquinaria mientras estén usando TRANSTEC® y por lo durante las 24 horas después de que el parche haya sido retirado.

Los pacientes estabilizados con una dosis específica no necesariamente están restringidos, si los síntomas mencionados arriba, no están presentes.

NUEVA DOSIFICACIÓN

Dosis

Pacientes mayores de 18 años de edad

La dosis de TRANSTEC® deberá ser adaptada a la condición particular de cada paciente: intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual. Se debe prescribir la dosis más baja posible adecuada para aliviar el dolor. Se encuentran disponibles 3 concentraciones de parches transdérmico para proveer dicho tratamiento: TRANSTEC®20 mg (35 µg/h, TRANSTEC® 30 mg (52.5 µg/h) y TRANSTEC®40 mg (70 µg/h).

Selección de dosis inicial:

Los pacientes a quienes previamente se les prescribió un analgésico de primer escalón de la OMS (no opioide) o un analgésico de segundo escalón (opioide débil) deberán iniciar con TRANSTEC®20 mg (35 µg/h). De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la administración de un analgésico no opioide puede continuar, dependiendo de la condición médica general del paciente.

Cuando se cambia de un analgésico del tercer escalón (opioide fuerte) a TRANSTEC® y se escoge la concentración inicial del parche transdérmico, la naturaleza de la medicación previa, la administración y dosis diaria promedio se deberán tomar en cuenta para evitar la recurrencia del dolor. En general es aconsejable titular la dosis individualmente, comenzando con la concentración más baja del parche transdérmico (TRANSTEC®20 mg (35 µg/h). La experiencia clínica ha demostrado que los pacientes que fueron previamente tratados con dosificaciones diarias más altas de un opiáceo fuerte (en la dimensión de aproximadamente 120 mg de morfina oral), puede comenzar la terapia con la siguiente concentración más fuerte del parche transdérmico.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, se deben tener analgésicos de liberación inmediata complementarios durante la titulación de la dosis.

La concentración necesaria de TRANSTEC® debe adaptarse a los requerimientos de cada paciente y debe revisarse a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de TRANSTEC®, las concentraciones en suero de buprenorfina se elevan lentamente tanto en los pacientes tratados previamente con analgésicos como en aquellos que no los han recibido. Por lo tanto, no se espera un resultado rápido en el efecto. La primera evaluación analgésica deberá realizarse después de 24 horas.

La medicación analgésica previa (con excepción de los opioides transdérmicos) se debe prescribir en la misma dosis durante las primeras 12 horas después de cambiar a TRANSTEC®, así como la medicación apropiada de rescate a demanda en las siguientes 12 horas.

Titulación de dosis y terapia de mantenimiento

TRANSTEC® se debe reemplazarse después de 96 horas (4 días), a más tardar. Para conveniencia de uso, el parche se puede cambiar dos veces por semana en intervalos regulares, por ejemplo, siempre en lunes por la mañana y jueves por la noche. La dosis se debe ser titulada individualmente hasta obtener la eficacia analgésica. Si la analgesia es insuficiente al final del periodo de aplicación inicial, la dosis debe aumentarse, ya sea aplicando más de un parche transdérmico de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración del parche transdérmico.

Antes de aplicar de la siguiente concentración de TRANSTEC® la cantidad de los opioides totales administrados además del parche transdérmico previo deberán tenerse en consideración, es decir, la cantidad total de opioides requeridos, y la dosis ajustada en consecuencia. Los pacientes que requieran un analgésico complementario (por ejemplo, para el dolor) durante la terapia de mantenimiento pueden tomar por ejemplo una o dos tabletas sublinguales de buprenorfina de 0.2 mg cada 24 horas además del parche transdérmico. Si es necesaria la adición regular de 0.4 – 0.6 mg de buprenorfina sublingual, se deberá utilizar la siguiente concentración del parche.

Pacientes menores de 18 años de edad

Como TRANSTEC® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, su uso en este grupo de edad no se recomienda.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de la dosis de TRANSTEC® para pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se altera durante el curso de una falla renal, es posible su uso en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La buprenorfina es metabolizada en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con deterioro de la función hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deberán tener un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento con TRANSTEC®

Método de aplicación:

TRANSTEC® debe aplicarse en piel limpia, no irritada, sobre una superficie lisa y sin vello. No debe aplicarse en alguna parte de la piel con grandes cicatrices. Preferiblemente sitios en la parte superior del cuerpo: espalda alta o debajo de la clavícula sobre el pecho. En caso de vello, cortar con tijera (NO AFEITAR). Si el sitio de aplicación requiere limpieza, esta debe ser hecha con agua, no se debe usar jabón o algún otro agente limpiador. Deben evitarse las preparaciones para la piel que pudieran afectar la adhesión TRANSTEC® al área elegida para su aplicación.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. TRANSTEC® se tiene que aplicar inmediatamente después de retirarlo del sobre. Después de la remoción de la lámina plateada protectora, aplicar el parche en la zona elegida y presionar firmemente con la palma de la mano aproximadamente por 30 segundos. El parche no se verá afectado cuando se tome un baño (en la regadera) o al nadar. Sin embargo, no se debe exponer al calor excesivo (ejemplo: sauna o radiación infrarroja, etc.)

Cada parche de TRANSTEC® debe usarse continuamente por un máximo de 4 días. Después de la remoción del parche se debe aplicar el siguiente parche TRANSTEC® en un sitio diferente de la piel. Deje pasar al menos una semana antes de colocar un nuevo parche en la misma zona.

Interrupción de TRANSTEC®

Después de la remoción de TRANSTEC® las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente con lo cual la analgesia se mantiene durante cierto tiempo. Esto debe tomarse en cuenta cuando se usen otros opioides después de TRANSTEC®. Como regla general, un opiáceo subsecuente sólo se puede administrar a las 24 horas

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de retirado el parche de TRANSTEC®. Por el momento sólo se cuenta con información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la interrupción de TRANSTEC®.

3.1.9.16. VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20191131049
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 1000 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av).

Precauciones y advertencias:* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina.

Ritmo y conducción cardiaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardiaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardiaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

Pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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 Junio 2019: CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009
- Información para Prescribir Versión Junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas e inserto.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada:

No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:

El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones

- Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).
- Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos.
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- Trastornos hepatobiliares.
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

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

**3.1.9.17. VIMPAT® 50 MGTABLETAS
VIMPAT® 100 MGTABLETAS
VIMPAT® 150 MGTABLETAS
VIMPAT® 200 MGTABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105
Radicado : 20191131059 / 20191131074 / 20191131080 / 20191131089
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018
- Información para Prescribir Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018

Nueva dosificación

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- Trastornos hepatobiliares.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

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

Acta No. 25 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

3.1.9.18. 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.
- 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.

3.1.9.19. 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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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):

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

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. ESTRADIOL + DIDROGESTERONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos ESTRADIOL + DIDROGESTERONA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

TABLETA 1: 1 MG DE ESTRADIOL

TABLETA 2: 1 MG DE ESTRADIOL + 10 MG DE DIDROGESTERONA

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Sustitución hormonal en el caso de deficiencia de estrógenos después de una menopausia natural o iatrogénica. Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Carcinoma de mama, endometrio u otra neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- Neoplasias dependientes de progestágenos conocidas o sospechadas
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Hemorragia genital sin diagnosticar.
- Porfiria
- Embarazo conocido o sospechado.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes contenidos en las tabletas

Precauciones y advertencias

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la terapia hormonal sustitutiva (THS) solo debe iniciarse para los síntomas que afectan negativamente la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos una vez al año y la THS solo se debe continuar siempre que el beneficio supere el riesgo.

Las pruebas referentes a los riesgos asociados con el tratamiento de THS en menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

Examen médico / seguimiento

Antes de iniciar o de reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica personal y familiar completa. Esta historia y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la exploración física (que incluirá la pelvis y las mamas). Durante el tratamiento, se recomienda realizar controles periódicos, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Debe indicarse a las mujeres qué cambios de las mamas han de notificar a su médico o enfermera. Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen adecuadas, p. ej. Mamografía, según las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, adaptadas a las necesidades clínicas de cada paciente.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condiciones que requieren supervisión

Deberá vigilarse estrechamente a la paciente si está presente, se ha producido previamente y/o ha empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican seguidamente. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento, en concreto:

- **Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis.**
- **Factores de riesgo tromboembólicos (ver más adelante).**
- **Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., familiares de primer grado con cáncer de mama.**
- **Hipertensión.**
- **Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático).**
- **Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.**
- **Colelitiasis.**
- **Migraña o cefalea (intensa).**
- **Lupus eritematoso sistémico.**
- **Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante).**
- **Epilepsia.**
- **Asma.**
- **Otosclerosis.**

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- **Ictericia o deterioro de la función hepática**
- **Aumento significativo de la presión arterial**
- **Nuevo inicio de cefalea de tipo migrañoso**
- **Embarazo**
- **Hiperplasia y carcinoma de endometrio**
- **En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y la dosis del estrógeno. Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.**
- **La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por ciclo de un mes / 28 días o de terapia continua combinada con estrógeno-**

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



progestágeno en mujeres no hysterectomizadas, evita el incremento de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos.

- Puede aparecer hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado aparecen tras llevar un tiempo en tratamiento, o continúan después de interrumpir el mismo, debe estudiarse la razón, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

Terapia combinada de estrógeno-progestágeno

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, el estudio de Women Health Initiative (WHI), y otros estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos combinados con progestágenos como THS, que empieza a manifestarse después de unos 3 años. El incremento del riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, retornando a los valores basales después de algunos años (como mucho cinco) de suspender el mismo.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

Terapia solo con estrógenos

El ensayo WHI no encontró un aumento en el riesgo de cáncer de seno en mujeres hysterectomizadas que usan THS solo con estrógenos. Los estudios observacionales han reportado principalmente un pequeño aumento en el riesgo de que se diagnostique cáncer de seno que es sustancialmente menor que el encontrado en las usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.

El exceso de riesgo se hace evidente a los pocos años de uso, pero vuelve a los valores basales a los pocos (como máximo cinco) años después de suspender el tratamiento.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La THS, especialmente el tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas que pueden afectar negativamente la detección radiológica del cáncer de seno.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior.

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1.3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

La ocurrencia de tal evento es más probable en el primer año de la THS que después.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen, uso de estrógenos, edades más avanzadas, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad severa (IMC > 30 kg / m²), embarazo / posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda suspender temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a temprana edad, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es grave (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de la arteria coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno y progestágeno.

Terapia combinada de estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Como el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

Solo estrógeno

Los datos controlados aleatorios no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que usan terapia de estrógeno únicamente.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógenos solos y la combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad.

Otros trastornos

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estrógenos pueden producir retención de líquidos, por lo que debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia hormonal estrogénica o sustitutiva, ya que se han notificado casos excepcionales de aumentos significativos de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a pancreatitis por dicha causa en pacientes tratadas con estrógenos.

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), produciendo un incremento de los niveles totales de hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (cromatografía por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (radioinmunoensayo). La recaptación de T3 mediante resina está disminuida, reflejando la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, tales como: la globulina de unión a corticoides (GBC), o la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), conduciendo a un incremento de los corticosteroides circulantes y de los esteroides sexuales, respectivamente. No se observan cambios en las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

Se debe aconsejar a las mujeres que pueden estar en riesgo de embarazo que se adhieran a los métodos anticonceptivos no hormonales.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento en caso de estar la lactosa incluido en sus componentes.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

El medicamento está contraindicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante la medicación, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los resultados de la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora en relación con la exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos y progestágenos no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

Acta No. 25 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 existen datos adecuados sobre el uso de estradiol / didrogesterona en mujeres embarazadas.

Lactancia:

El medicamento está contraindicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El medicamento no afecta la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación:

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe usar la dosis efectiva más baja para la duración más corta y dependiendo de la respuesta clínica al tratamiento, la dosis se puede ajustar a las necesidades individuales

Inicio del tratamiento

En las mujeres que no reciben terapia de reemplazo hormonal y que presentan amenorrea, o las que cambian a partir de otro producto de combinación en régimen de administración continuo, pueden empezar el tratamiento en cualquier momento. En las mujeres que cambian a partir de un régimen de THS secuencial, cíclico o continuo, el tratamiento debe comenzar al día siguiente de finalizar el régimen anterior.

Administración

Durante los primeros 14 días de un ciclo de 28 días, se toma diariamente una tableta que contiene estradiol; durante los siguientes 14 días se toma una tableta que contiene estradiol y didrogesterona.

Después de un ciclo de 28 días, el día 29, comienza un nuevo ciclo de 28 días. Esto significa que el tratamiento debe tomarse de manera continua sin interrupción entre los paquetes. Se puede tomar con o sin alimentos.

Si se ha olvidado una dosis, debe tomarse lo antes posible. Cuando hayan transcurrido más de 12 horas, se recomienda continuar con la siguiente dosis sin tomar la tableta olvidada. La probabilidad de sangrado o manchado irruptivo puede aumentar.

Población pediátrica:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay indicaciones relevantes para el uso en la población pediátrica.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

La eficacia de los estrógenos y progestágenos puede verse afectada de la siguiente manera:

El metabolismo de los estrógenos y los progestágenos puede incrementarse mediante el uso concomitante de sustancias que inducen enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas P450, como anticonvulsivantes (p. Ej., Fenobarbital, fenitoína, carbamezapina) y antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

El ritonavir y el nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores potentes de CYP450, por el contrario, exhiben propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroides.

Los productos a base de hierbas de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos a través de la vía CYP450 3A4.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede conducir a una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Los estrógenos pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos: Los estrógenos pueden inhibir las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP450 a través de la inhibición competitiva. Esto se debe considerar en particular para sustratos con un índice terapéutico estrecho, como:

- tacrolimus y ciclosporina A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanilo (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2).

Clínicamente, esto puede conducir a un aumento del nivel plasmático de las sustancias afectadas hasta concentraciones tóxicas. Por lo tanto, puede estar indicada una monitorización cuidadosa de los medicamentos durante un período prolongado de tiempo y puede ser necesaria una disminución de la dosis de tacrolimus, fentanilo, ciclosporina A y teofilina.

Reacciones adversas:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas a medicamentos notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con estradiol / didrogesterona en ensayos clínicos son dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor / sensibilidad en los senos y dolor de espalda.

Se han observado los siguientes efectos indeseables con las frecuencias indicadas a continuación durante los ensayos clínicos (n = 4929):

<i>Clasificación de órganos del sistema</i>	Muy común ≥1 / 10	Frecuentes ≥1 / 100, <1/10	Poco común ≥1 / 1,000, <1/100	Raro ≥1/ 10,000 , <1 / 1,000
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Candidiasis vaginal	Síndrome similar a la cistitis	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>			Aumento del tamaño del leiomioma.	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			Hipersensibilidad	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, nerviosismo	Influencia en la libido	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza	Migraña, mareos		
<i>Trastornos cardíacos</i>				Infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipertensión, Enfermedad vascular periférica, Vena varicosa, Tromboembolismo venoso	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal	Náuseas, vómitos, flatulencia	Dispepsia	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Función hepática anormal, ocasionalmente con ictericia, astenia o malestar, y dolor	

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			abdominal, trastorno de la vesícula biliar.	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, prurito).		Angioedema, púrpura vascular
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor de espalda			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</i>	Dolor / sensibilidad en los senos	Trastornos menstruales (incluyendo manchado posmenopáusico, metrorragia, menorragia, oligomenorrea, amenorrea, menstruación irregular, dismenorrea), dolor pélvico, secreción cervical	Aumento de tamaño de las mamas, Síndrome premenstrual	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Astenia, fatiga, malestar general, edema periférico.		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de peso	Disminución de peso	

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha comunicado un aumento del riesgo de hasta 2 veces de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.

Acta No. 25 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cualquier aumento del riesgo en las usuarias de tratamiento con sólo estrógenos es sustancialmente menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógenos y progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento.
- Los resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor ensayo epidemiológico (MWS) se presenta a continuación:

Million Women study- Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 nunca usuarias de THS durante un periodo de 5 años ¹	Razón de riesgos e IC del 95 % #	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
THS con estrógeno solo			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Combinado de estrógeno y progestágeno			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
# Razón de riesgos globales. La razón de riesgos no es constante, pero aumentará con la duración creciente del uso. Nota: La incidencia basal de cáncer de mama difiere por países en la UE, por tanto, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará de forma proporcional.			

¹Obtenido a partir de las tasas de incidencia basal en países desarrollados.

Estudios WHI en los EE.UU.- Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgos e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
EEC, estrógeno solo			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0) ²
EEC + MPA, estrógeno y progestágeno ‡			
50-79	14	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0-9)
‡ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo aumento del riesgo aparente durante 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.			

² Estudio WHI en mujeres sin útero, que no presentaron aumento del riesgo de cáncer de mama.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres posmenopáusicas con útero

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de cáncer endometrial es aproximadamente de 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan THS.

En las mujeres con útero no se recomienda la utilización de THS con estrógenos solos, pues el tratamiento aumenta el riesgo de cáncer endometrial. Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer endometrial en los estudios epidemiológicos vario entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres con edades entre 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógeno solo, durante al menos 12 días por ciclo, puede impedir este riesgo aumentado. En el estudio Million Women Study, el uso durante cinco años de THS (secuencial o continuo) combinado no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1.0 (0.8-1.2)).

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con sólo estrógeno y combinado con estrógeno y progestágeno se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el estudio Million Women Study, 5 años de THS dieron lugar a 1 caso adicional por 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS está asociada a un aumento del riesgo relativo de 1.3-3 veces de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de tal acontecimiento es más probable en el primer año de uso de la THS. Los resultados de los estudios WHI se presentan a continuación:

Estudios WHI-Riesgo adicional de TEV durante 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.0000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgos e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
Estrógeno oral solo ³			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1(-3-10)
Estrógeno- progestágeno oral combinado			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

³ Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad arterial coronaria



El riesgo de enfermedad arterial coronaria está ligeramente aumentado en las usuarias de THS combinado estrógeno-progestágeno mayores de 60 años.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de tratamiento con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1.5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no está aumentado durante la utilización de THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de uso, pero debido a que el riesgo basal es muy dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular aumentará con la edad en mujeres que emplean THS.

Estudios combinados WHI- Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico ⁴ durante 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

⁴ No se distinguió entre cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Se han informado otras reacciones adversas en asociación con tratamiento con estrógenos / progestágenos (incluidos estradiol / didrogestrona):

- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Neoplasias dependientes de estrógenos, tanto benignas como malignas, p. Cáncer de endometrio, cáncer de ovario. Aumento del tamaño de las neoplasias dependientes de progestágeno, p.ej, meningioma.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia hemolítica
- Trastornos del sistema inmunitario: Lupus eritematoso sistémico
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipertrigliceridemia
- Trastornos del sistema nervioso: Probable demencia, exacerbación de epilepsia
- Trastornos oculares: Aumento de la curvatura corneal, intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos vasculares: Tromboembolismo arterial
- Desórdenes gastrointestinales: Pancreatitis (en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente)
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema multiforme, eritema nudoso, cloasma o melasma, que pueden persistir cuando se suspende el medicamento.

Acta No. 25 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 conectivo: Calambres en las piernas**
- **Trastornos renales y urinarios: Incontinencia urinaria**
- **Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Enfermedad fibroquística del seno, erosión cervical uterina**
- **Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Porfiria agravada**
- **Exploraciones complementarias: Aumento de hormonas tiroideas totales**

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.1.13.2. ESOMEPRAZOL

Radicado : 2017158305 / 20191009574

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

Concentración:

Cada tableta con cubierta entérica contiene 20 mg de Esomeprazol

Cada tableta con cubierta entérica contiene 40 mg de Esomeprazol

Cada cápsula dura contiene 20 mg de Esomeprazol

Cada cápsula dura contiene 40 mg de Esomeprazol

Cada sachet contiene 10 mg de Esomeprazol

Cada sachet contiene 20 mg de Esomeprazol

Forma farmacéutica:

Tableta con cubierta entérica.

Cápsula dura.

Gránulos con cubierta entérica para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones:

En adultos para:

Reflujo gastroesofágico (RGE).

- **Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.**
- **Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.**
- **Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.**

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter pylori* y para:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Mantenimiento de la homeostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con esomeprazol para infusión.

Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides (AINE)

- Curación de úlceras gástricas inducidas por el tratamiento con AINE;
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales inducidas por el tratamiento con AINE en pacientes de alto riesgo.

En adolescentes desde los 12 años para:

Reflujo gastroesofágico (RGE).

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter pylori* y para:

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*.

En niños de 1-11 años:

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños de 1-11 años de edad.

Enfermedades por reflujo gastroesofágico (ERGE):

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo erosiva.

Tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaída.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula.

Advertencias y Precauciones:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En presencia de cualquier síntoma alarmante (como pérdida de peso significativa e involuntaria, vómitos repetidos, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, debe descartarse la posibilidad de una lesión maligna, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Al igual que con cualquier inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda que previo tratamiento se excluya la posibilidad diagnóstica de neoplasias gastroesofágicas, ya que el tratamiento puede aliviar algunos síntomas y postergar el diagnóstico. Pacientes que presenten síntomas de alarma como pérdida de peso involuntaria, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, parámetros anormales de laboratorio deben ser investigados antes de comenzar cualquier tratamiento al igual que pacientes que no responden después de 4 a 8 semanas de tratamiento tienen que ser completamente estudiados.

En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C), las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas de manera regular durante el tratamiento, especialmente durante tratamientos a largo plazo. En caso de que se observe cualquier incremento relevante en las enzimas hepáticas, el medicamento debe ser discontinuado.

Utilización a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años).

Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia. No se ha estudiado el tratamiento a demanda en niños y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones. Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera esencial, se recomienda una estrecha vigilancia clínica (p. ej., Monitoreo de la carga viral) junto con un aumento de la dosis de atazanavir 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se debe exceder una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros medicamentos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

Absorción de vitamina B12

El esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina), debido a hipo o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo en pacientes con reservas reducidas o con factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12.

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes con IBP que incluyen Esomeprazol. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante una reacción de hipersensibilidad idiopática. Se debe discontinuar si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Interacción con clopidogrel

Evite el uso concomitante de Esomeprazol con clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco. La inhibición de la agregación plaquetaria por clopidogrel se debe enteramente a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede verse afectado por el uso con medicamentos concomitantes, como esomeprazol, que inhibe la actividad de CYP2C19. Uso concomitante de clopidogrel con 40 mg de esomeprazol reduce la actividad farmacológica del clopidogrel. Cuando se usa Esomeprazol se debe considerar una terapia antiplaquetaria alternativa.

Hipomagnesemia

Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el esomeprazol, durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, después de un año de tratamiento, la hipomagnesemia puede manifestarse como signos clínicos como: fatiga, tetania, sofocos, convulsiones, mareos, arritmia ventricular, pero puede comenzar de forma insidiosa y pasar desapercibida. En la mayoría de los pacientes, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la interrupción de la IBP.

En pacientes que requieren tratamiento prolongado o en combinación de IBP con digoxina o con medicamentos que pueden inducir hipomagnesemia (por ejemplo,

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar una determinación del nivel de magnesio en la sangre antes de iniciar el tratamiento con IBP y luego regularmente durante el tratamiento.

En cuanto al uso concomitante de Esomeprazol con metotrexato la literatura sugiere que el uso concomitante de IBP con metotrexato en dosis altas puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y / o su metabolito, lo que podría conducir a toxicidad por metotrexato. En la administración de metotrexato en dosis altas, se debe considerar el retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Riesgo de fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas durante un período prolongado (> 1 año), pueden aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y vertebral, principalmente en pacientes ancianos o en presencia de otros factores de riesgo identificados. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura en un 10 a 40%. Este aumento puede deberse en parte a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben tratarse de acuerdo con las guías clínicas vigentes y recibir la ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como la infección por *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*. En caso de diarrea prolongada descartar su relación con *Clostridium difficile*.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian a casos muy infrecuentes de una reacción conocida como Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), esta reacción se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia. En caso de presentarse, se debe solicitar asistencia médica y considerar la interrupción del tratamiento con esomeprazol. La aparición de LECS con el tratamiento de IBP previo, puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Interferencia con pruebas de diagnóstico

Los niveles de cromogranina A (CgA) en suero aumentan de forma secundaria a las disminuciones de la acidez gástrica inducidas por medicamentos. Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Si se realizan pruebas en serie (por ejemplo, para monitoreo), se debe utilizar el mismo laboratorio comercial para las pruebas, ya que los rangos de referencia entre las pruebas pueden variar.

Sacarosa y glucosa

Estos medicamentos contienen sacarosa y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa ó galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con esomeprazol en mujeres embarazadas. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Sin embargo, se han observado cambios en la morfología ósea en las crías de ratas a las que se les administró la dosis durante la mayor parte del embarazo y la lactancia a dosis iguales o superiores a una dosis oral humana de 40 mg. Debido a esto, el esomeprazol debe administrarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. En consecuencia, no se debe utilizar esomeprazol durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras). No debe conducir ni usar máquinas si nota alguno de estos efectos.

Dosificación y Grupo Etario:

1. Tableta con cubierta entérica y Cápsula dura:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1.1 Adultos:

Reflujo gastroesofágico (RGE):

Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo:

La dosis recomendada es 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas en pacientes cuya esofagitis no se haya curado o cuyos síntomas persistan.

Tratamiento de mantenimiento y prevención de la recurrencia después de la curación de la esofagitis por reflujo gastroesofágico:

La dosis recomendada es 20 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico (RGE):

La dosis recomendada es 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si los síntomas persisten después de 4 semanas, pueden ser necesarias investigaciones adicionales. Después de la resolución sintomática, Esomeprazol 20 mg una vez al día garantiza el control de la recurrencia sintomática. En adultos, bajo demanda: se puede usar un régimen que tome 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINE que pueden desarrollar una enfermedad de úlcera péptica, no se recomienda la administración a demanda para el control posterior de los síntomas.

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter pylori* y para:

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*.

La dosis recomendada es 20 mg de Esomeprazol combinado con amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg, dos veces al día durante 7 días.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison:

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuar mientras sea clínicamente necesario. Según los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes se controlan con dosis de entre 80 y 160 mg de esomeprazol al día. Para dosis superiores a 80 mg diarios, la dosis diaria debe dividirse y administrarse en 2 dosis

Pacientes en quienes se debe continuar el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

- Curación de las úlceras gástricas asociadas con la toma de AINE: La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4 a 8 semanas.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Prevención de las úlceras pépticas asociadas a los AINE en pacientes de riesgo:**
La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

1.2 Población pediátrica:

Adolescentes desde los 12 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE):

Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas en pacientes cuya esofagitis no se haya curado o cuyos síntomas persistan.

Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada:

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si los síntomas persisten después de 4 semanas, pueden ser necesarias investigaciones adicionales. Después de la resolución sintomática, Esomeprazol 20 mg administrado una vez al día ayuda a controlar la recurrencia sintomática.

Tratamiento de la úlcera duodenal debida a infección por *Helicobacter pylori*:

La duración del tratamiento (generalmente 7 días, a veces hasta 14 días). El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La dosis recomendada es la siguiente:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: ESOMEPRAZOL 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg / kg de peso corporal se administran simultáneamente dos veces al día durante 1 semana.
Mayor de 40 kg	Combinación con dos antibióticos: ESOMEPRAZOL 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg se administran simultáneamente dos veces al día durante 1 semana.

Niños menores de 12 años de edad:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas formas farmacéuticas no son las apropiadas para esta población. La posología se detalla en la sección de gránulos con cubierta entérica para reconstituir a suspensión oral.

Forma de administración:

Deben tragarse enteras con una bebida. No deben ser masticadas o trituradas. En pacientes con dificultad para tragar, las tabletas también se pueden dispersar en medio vaso de agua no carbonatada. No debe utilizarse ningún otro líquido, ya que el recubrimiento gastroentérico se puede disolver. Revuelva hasta que los comprimidos se rompan y beba la solución con los gránulos inmediatamente o en 30 minutos. Enjuague el vaso con medio vaso de agua y bébalo. Los gránulos no deben ser masticados o triturados. Para los pacientes que no pueden tragar, las tabletas pueden dispersarse en agua no aireada y administrarse por sonda gástrica. Es importante asegurarse de antemano y a fondo que la sonda y la jeringa elegidas sean las adecuadas

2. Gránulos con cubierta entérica para reconstituir a suspensión oral:

2.1 Población pediátrica:

**Niños de 1 a 11 años de edad con un peso corporal de mayor o igual a 10 kg:
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):**

- **Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo confirmada mediante endoscopia:**
Peso mayor o igual a 10 - menor de 20 kg: 10 mg una vez al día durante 8 semanas.
Peso \geq 20 kg: 10 mg ó 20 mg una vez al día durante 8 semanas.
- **Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):**
10 mg una vez al día durante un periodo de hasta 8 semanas.

No se han estudiado dosis superiores a 1 mg/kg/día.

Niños menores de 1 año de edad:

La experiencia del tratamiento con esomeprazol en niños <1 año es limitada, por lo que no se recomienda el tratamiento.

2.2 Adultos y adolescentes desde 12 años de edad:

La posología para adultos y adolescentes desde 12 años de edad se detalla en la sección de tableta con cubierta entérica y cápsula dura.

Forma de administración:

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para preparar una dosis de 10 mg, vaciar el contenido de un sobre de 10 mg en un vaso con 15 ml de agua.

Para preparar una dosis de 20 mg, vaciar el contenido de un sobre de 20 mg en un vaso con 30 ml de agua.

No utilice agua carbonatada. Vaciar el contenido hasta que se hayan dispersado los gránulos y dejar unos minutos hasta que espese. Volver a remover y beber en el plazo de 30 minutos. Los gránulos no deben ser masticados ni triturados. Enjuague el vaso con 15 ml de agua para recoger todos los gránulos.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes mayor o igual a 12 años de edad con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol. Para niños de 1 a 11 años de edad con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima de 10 mg.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Inhibidores de la proteasa

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, Cmax y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmin medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, Cmax y Cmin medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir no está recomendada.

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBPs. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dosis de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes ancianos. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con medicamentos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y la AUC_T del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la C_{max} y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t_{1/2}), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

Warfarina

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Clopidogrel

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diarios) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).

Se han notificado datos inconsistentes de las implicaciones clínicas de la interacción PK/PD de esomeprazol en relación con acontecimientos cardiovasculares mayores en estudios observacionales y clínicos. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínica relevante

Amoxicilina y quinidina

Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben CYP2C19 y/o CYP3A4

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), duplicó la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC_T un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años).

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4:

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas están entre las reacciones adversas que han sido notificadas más frecuentemente en ensayos clínicos (y también en el uso post-comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al medicamento. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (mayor o igual a 1/100, a <1/10); poco frecuentes (mayor o igual a 1/1.000 a <1/100); raras (mayor o igual a 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ej.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
inmunológico		fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatraemia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia; hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcaemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos de sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

Condición de Venta:
Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 8.1.9.0.N10

3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

3.1.14.1. MITOXANTRONA 20 MG/10 ML

Expediente : 224410
 Radicado : 20181098238 / 20191115270
 Fecha : 18/06/2019
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada vial por 10 mL contiene 20 mg de Mitoxantron Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base

Acta No. 25 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de seno linfoma no hodgkin, cáncer de próstata hormona resistente, leucemia aguda no linfocítica, leucemia mielógena crónica y linfoma de hodgkin, carcinoma ovárico, cáncer primario de células hepáticas.

Linfomas malignos, leucemia mieloide aguda y cáncer de próstata.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y depresión de la médula ósea.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002886 emitido mediante Acta No. la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión ccsi44020160804

Nuevas contraindicaciones

La Mitoxantrona está contraindicada:

En pacientes con una hipersensibilidad conocida al producto.

Para administración intra-arterial, subcutánea, intramuscular o intratecal debido a las toxicidades asociadas.

Durante el embarazo y la lactancia.

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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ADVIL MAX

Radicado : 20193007737

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 05/09/2019

Solicitud: El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar acerca del claim de contenido técnico-científico, “Delicado con su estómago” para ser usado en diferentes publicidades.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación aprobada para el medicamento es: Analgésico – antipirético útil en dolor leve a moderado en: Cabeza – espalda – muscular- asociado al resfriado común – cabeza asociados a migraña – articular – cólico menstrual – dental – alivio de dolores severos hasta por 8 horas en 1 cápsula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que “delicado con su estómago” es imprecisa puesto que el riesgo de lesiones gastrointestinales existe para los diferentes AINEs. La Sala recuerda al interesado que realizó llamado a revisión de oficio mediante Acta No. 24 de 2005, numeral 2.10.4, para que se incluyera dentro de la información de seguridad ulcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Adicionalmente, la Sala conceptuó respecto al principio activo ibuprofeno mediante Acta No. 08 de 2016 SEMPB, numeral 3.16.8

3.3.2. ADVIL FEM

Radicado : 20193007736
Fecha : 05/09/2019

Solicitud: El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar acerca del claim de contenido técnico-científico, “Cólico menstrual” para ser usado en diferentes publicidades, debido a que no contiene un antiespasmódico.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación aprobada para el medicamento es: Analgésico – antipirético.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el uso “cólico menstrual” es adecuado para el producto de la referencia.

3.3.3. CALTRATE PLUS

Radicado : 20193007735

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 05/09/2019

Solicitud: El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar acerca del claim de contenido técnico-científico, “4 minerales que contribuyen a promover la formación de colágeno en los huesos” para ser usado en diferentes publicidades.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación aprobada para el medicamento es: “Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de osteoporosis”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se debe retirar la frase “4 minerales que contribuyen a promover la formación de colágeno en los huesos” por ser inexacta y puede inducir a engaño.

**3.3.4. ADVIL CHILDREN
ADVIL ULTRA
ADVIL
ADVIL MAX**

Radicado : 20193007735
Fecha : 05/09/2019

Solicitud: El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar acerca del claim de contenido técnico-científico, “Más efectivo en el alivio de la fiebre que otros analgésicos”, para ser usado en diferentes publicidades.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación aprobada para los medicamentos ADVIL ULTRA, ADVIL y ADVIL MAX es: Analgésico y antipirético.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la frase “más efectivo en el alivio de la fiebre que otros analgésicos” es imprecisa e induce al error sobre las posibles ventajas de este medicamento sobre otros similares.

3.3.5. SEDOXIL 1 MG

Radicado : 20191144353 / 20193007312
Fecha : 29/07/2019

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la siguiente consulta:

1. Revisar la clasificación del producto SEDOXIL 1 MG identificado con registro sanitario INVIMA 2016M-0017391, cuyo principio activo es MEXAZOLAM, y conceptuar si el mismo debe ser clasificado como medicamento de control especial.
2. En caso de que su Despacho considere que el producto SEDOXIL 1 MG identificado con registro sanitario INVIMA 2016M-0017391, cuyo principio activo es MEXAZOLAM, es un medicamento de control especial, solicito se tomen las medidas y acciones pertinentes para que el mismo sea debidamente incluido en la lista de medicamentos de control especial, y clasificado como tal en el Invima.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que es una benzodiazepina con todos los riesgos propios de este grupo de medicamentos tales como la adicción y el abuso que se puede presentar por efecto ansiolítico, por tanto debe ser un medicamento de control especial.

3.3.6. CLASIFICACIÓN DE PRODUCTOS CUANDO CONTENGAN SALES DE FLUOR

Radicado : 20191158959
Fecha : 16/08/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si los productos con una concentración mayor a 1500 ppm de flúor son considerados como medicamentos, considerando que actualmente se encuentran aprobados como dispositivos productos que exceden dicha concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que concentraciones de fluor superiores a 1500 ppm deben seguir siendo considerados medicamentos de acuerdo a la norma farmacológica 13.2.1.0.N10.

Adicionalmente, la Sala aplaza la emisión del concepto asociado al límite 2800 ppm de fluor, dado que requiere más estudio.

3.3.7. HIDROCLOROTIAZIDA

Acta No. 25 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 : 20193007654
Fecha : 03/09/2019
Interesado : Grupo de Farmacovigilancia

Solicitud: El Grupo de Farmacovigilancia recomienda a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, con base en la evaluación realizada, llamar a revisión de oficio a los titulares de registros sanitarios que contienen el principio activo HIDROCLOROTIAZIDA, para incluir en la información de seguridad, la siguiente información:

Precauciones y Advertencias:

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidrocortiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Reacciones Adversas:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Esto dado que en octubre de 2018 el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca que indican un posible aumento del riesgo de carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidrocortiazida, consideró que existía un modelo mecanicista biológicamente plausible que respaldaba el mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) después de dosis acumulativas de hidrocortiazida (HCTZ). Por lo tanto acordó que los titulares para los productos que contienen hidrocortiazida debían modificar la información del producto e indicar acerca de este riesgo.

REFERENCIACION

Acta No. 25 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





Se procedió a realizar una búsqueda sistemática en las agencias regulatorias FDA, EMA, AEMPS, ANMAT, ANSM, MHRA, Health Canada, TGA, COFEPRIS, ANVISA, DIGEMID, Instituto de Salud Pública De Chile, CECMED, con el objetivo de conocer información de seguridad relacionada con Hidroclorotiazida y Riesgo de Cáncer Cutáneo no melanoma. Se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Fuentes de información y enlaces consultados de otras agencias regulatorias internacionales. Programa de Farmacovigilancia Invima.

No.	Agencia	País	Enlace	Contenido de la alerta
1	EMA	Europa	https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf	La Agencia Europea de Medicamentos EMA, a través del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el 01 de octubre de 2018 considerando que existe un mecanismo biológicamente plausible para el aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma con altas dosis acumuladas de hidroclorotiazida, estableció que los titulares de registro de productos que contienen hidroclorotiazida deberán modificar la información del producto en un plazo de dos meses, incluyendo una advertencia en este sentido.
2	FDA	EEUU	https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300889.htm	No se encontraron alertas relacionadas con hidroclorotiazida y cáncer de piel no melanoma.
3	AEMPS	España	https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm	La AEMPS generó una nota informativa publicada el 09 de octubre de 2018 con recomendaciones para disminuir este posible riesgo.
4	ANMAT	Argentina	https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-novedades_fvg_diciembre_2018.pdf	ANMAT publicó en el boletín de novedades en farmacovigilancia 10 diciembre 2018 acerca de la publicación de AEMPS sobre el riesgo de cáncer no melanoma y uso prolongado de diuréticos tiazídicos, incluyendo las recomendaciones para profesionales de la salud.
			https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_enero_2019_fvg.pdf	En enero de 2019 ANMAT publicó Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos enfatizando en que Health Canada revisó el riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) relacionado con el uso de Hidroclorotiazida sola o en combinación con otros fármacos concluyendo que el uso prolongado (tres años o más) de Hidroclorotiazida tiene un riesgo potencial de NMSC que es al menos cuatro veces mayor que el riesgo en quienes no usan Hidroclorotiazida.
5	ANSM	Francia	https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Hydrochlorothiazide-Risque-de-cancer-de-la-peau-non-melanome-carcinome-basocellulaire-carcinome-epidermoide-Lettre-aux-professionnels-de-sante	El 06 de noviembre de 2018 ANSM publicó una carta a los profesionales de la salud, informando acerca de mayor riesgo de cáncer no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas) cuando se exponen a dosis acumuladas crecientes de HCTZ. También incluyó recomendaciones para los profesionales de la salud con el fin de disminuir este posible riesgo.
6	MHRA	Reino Unido	https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydrochlorothiazide-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-particularly-in-long-term-use	El 14 de noviembre de 2018 MHRA publicó actualización de seguridad de medicamentos sobre hidroclorotiazida: riesgo de cáncer de piel no melanoma, especialmente en el uso a largo plazo, incluyó resultados de los dos estudios farmacoepidemiológicos daneses y recomendaciones para los profesionales de la salud.



PRINCIPIOS ACTIVOS APROBADOS EN COLOMBIA:

Se realiza la verificación de los Registros Sanitarios aprobados en Colombia encontrándose a la fecha 29 registros sanitarios vigentes para productos que contienen el principio activo Hidroclorotiazida.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Información de Seguridad Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen Hidroclorotiazida se evidenció que los expedientes consultados no contemplan el Riesgo de Cáncer Cutáneo no melanoma.

Indicaciones, contraindicaciones y advertencias EMA.

Agencia reguladora	Indicaciones	Contraindicaciones	Advertencias
EMA	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos. - Tratamiento de edema de origen específico: <ul style="list-style-type: none"> • Edema debido a insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve a moderado (New York Heart Association, NYHA, clases II y III). • Edema debido a insuficiencia renal. • Ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables bajo estrecho control médico. - Prevención de cálculos de oxalato cálcico recurrentes en pacientes con hipercalcemia idiopática, normocalcémica. - Tratamiento de diabetes nefrogénica insípida cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antiidiurética. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad a hidroclorotiazida (tiazidas en general) o a alguno de los excipientes. - Anuria - Hipertensión durante el embarazo. 	<p>Advertencias y precauciones especiales</p> <p>Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.</p> <p>Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM</p> <p>Reacciones adversas:</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p> <p>Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción.</p> <p>Raras: reacción de fotosensibilidad.</p> <p>Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones del tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo.</p> <p>Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).</p>



La salud
es de todos

Minsalud

Se realizó búsqueda en FDA y no se encontró registro de la información dentro de las advertencias o reacciones adversas para el Riesgo de Cáncer Cutáneo no melanoma en los productos que contienen Hidroclorotiazida.

CASOS DE FARMACOVIGILANCIA REPORTADOS EN COLOMBIA:

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y julio de 2019 no se evidencia ningún reporte relacionado con hidroclorotiazida y el Riesgo de Cáncer Cutáneo no melanoma.

EVIDENCIA QUE RESPALDA LA ALERTA

La hidroclorotiazida es un antihipertensivo ampliamente utilizado y uno de los diuréticos más utilizados en todo el mundo. Es un medicamento fotosensibilizador conocido, se ha relacionado anteriormente con el cáncer de labios. Un estudio encontró que el riesgo de cáncer de labio se incrementó en pacientes no hispanos tratados para hipertensión con hidroclorotiazida. También se ha relacionado con un mayor riesgo de linfoma cutáneo de células T (CTCL).

En un estudio farmacoepidemiológico publicado en abril de 2018, realizado con datos del registro de cáncer de Dinamarca, se identificaron pacientes con cáncer de piel no melanoma (NMSC) en el período 2004-2012, y controles emparejados 1:20 por edad y sexo; se evaluó el uso acumulado de hidroclorotiazida de 1995-2012 y se utilizó la regresión logística condicional para calcular los odds ratios (OR) para carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC) asociados con el uso de hidroclorotiazida. El análisis reveló que el alto uso de hidroclorotiazida, definido como $\geq 50,000$ mg acumulativamente, se asoció con OR de 1.29 (IC del 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC del 95%: 3.68-4.31) para SCC. Los investigadores identificaron relaciones claras de dosis-respuesta entre el uso de hidroclorotiazida y BCC y SCC. En la categoría de dosis acumulada más alta de $\geq 200,000$ mg, el uso de hidroclorotiazida se asoció con un OR de 1,54 (IC del 95%: 1.38-1.71) para BCC y de 7.38 (IC del 95%: 6.32-8.60) para SCC. Es de destacar que los investigadores no identificaron una asociación similar entre NMSC y el uso de otros diuréticos y antihipertensivos.

Otro estudio Danés publicado en mayo de 2018 encontró una asociación entre los antihipertensivos fotosensibilizantes y el riesgo de SCC [10]. Usando registros de farmacias electrónicas, los investigadores clasificaron a los pacientes usando antihipertensivos de acuerdo con el efecto fotosensibilizante (agonistas del receptor alfa-2 y diuréticos, ahorrador

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de potasio, tiazida y combinación], no fotosensibilizante (bloqueadores alfa, bloqueadores beta, agonistas centrales y bloqueadores de los receptores de angiotensina), o desconocidos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores y otras combinaciones). Identificaron a los pacientes que desarrollaron un SCC durante el seguimiento (n = 3,010) y utilizaron el modelo de Cox para estimar los índices de riesgo ajustados (aHR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

El riesgo de SCC se incrementó en asociación con cualquier uso de fármacos antihipertensivos fotosensibilizantes (aHR = 1.17, IC 95% 1.07-1.28) o fármacos antihipertensivos de potencial fotosensibilizante desconocido (aHR = 1.11, IC 95% 1.02-1.20). No hubo asociación con el uso de fármacos antihipertensivos sin fotosensibilización.

Con base en los resultados de los dos estudios epidemiológicos daneses que muestran la asociación de hidroclorotiazida con el cáncer cutáneo la Agencia Europea de Medicamentos EMA, a través del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), considerando que existe un mecanismo biológicamente plausible para el aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma con altas dosis acumuladas de hidroclorotiazida, estableció que los titulares de registro de productos que contienen hidroclorotiazida deberán modificar la información del producto en un plazo de dos meses, incluyendo una advertencia en este sentido. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recogió esta información y generó una nota informativa con recomendaciones para disminuir este posible riesgo.

La estructura química de hidroclorotiazida deriva de las sulfonamidas, moléculas con un grupo sulfonilo unido a una amina. Se han descrito reacciones adversas de foto sensibilidad dentro de su perfil de riesgo. Dichas reacciones pueden presentar diferentes patrones clínicos, siendo el más frecuente el tipo ecematoso.

En 2013, la International Agency for Research on Cancer (IARC), clasificó a la hidroclorotiazida como “compuesto carcinógeno probable para humanos” (grupo 2B). Este riesgo aumenta con la cantidad acumulada del fármaco, y duración de uso.

Conclusiones

Del análisis y revisión por parte del Grupo de Farmacovigilancia, se concluye que: Se ha demostrado una asociación acumulativa, dependiente de la dosis, entre hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma. Se considera que existe un modelo mecanicista biológicamente plausible que respalda el mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) después de dosis acumulativas de hidroclorotiazida (HCTZ). Las acciones de fotosensibilización conocidas de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para este riesgo.

Acta No. 25 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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que tienen como principio activo Hidroclorotiazida en el sentido de incluir lo siguiente en la información de seguridad:

Precauciones y Advertencias:

Cáncer de piel no-melanoma

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

Reacciones Adversas:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Adicionalmente, la sala solicita al grupo de farmacovigilancia continuar atento a nueva información de la literatura en relación con esta posible asociación, para proponer medidas adicionales cuando se consideren necesarias.

3.3.8. NIFETABS®

Expediente : 20098885
Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg)

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

3.3.9. DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20191145456

Fecha : 30/07/2019

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

1. Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.
2. Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

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

3.3.10. ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO

Radicación : 20191095702

Fecha : 22/05/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si es pertinente aclarar la composición del producto de la referencia, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios y no se encontró el Acta bajo la cual se le asignó Norma Farmacológica.

El usuario en la correspondencia menciona: "no es claro si los 100 mL son únicamente de la mezcla de 63g de Alcohol Etílico + XX mL de Alcohol Isopropílico para completar 100 mL de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mezcla, o si son aceptados excipientes en la mezcla en Gel para poder completar "C.S.P 100mL". Actualmente la Norma Farmacológica para este producto está así:

13.1.6. Antisépticos y desinfectantes

13.1.6.0.N10 Se aceptan:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D08AX08	ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO	GEL	63 g + C.S.P 100 mL

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

3.3.11. NAPROXENO SÓDICO + CAFÉINA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración de naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	--------------------------------	---	-----------------------	----------------

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	--------------------------------	---	---------	----------------

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

3.3.12. RITONAVIR + LOPINAVIR 10 MG + 40 MG

Radicado : 20191113182
Fecha : 14/06/2019
Interesado : Aruna Asesores

Acta No. 25 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 indicar si la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, avala la combinación RITONAVIR + LOPINAVIR 10 mg + 40 mg, en la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet. Lo anterior, dado que, revisando la actual norma farmacológica se encontró:

J05AR10	RITONAVIR LOPINAVIR	+	PELLETS CAPSULAS ORALES	EN	10mg + 40mg
---------	------------------------	---	----------------------------	----	-------------

De igual manera, el interesado solicita indicar si la información farmacológica relacionada en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.4, la cual fue conceptualizada para la forma farmacéutica pellets orales en cápsula, es aplicable para la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet.

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 ACLARACIONES

3.4.1 PACSITA 150 PACSITA 500

Expediente : 20160260
Radicado : 20191052030
No. Intención : 2019002394
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Aurobindo Pharma Limited
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición:

- Cada tableta contiene 150 mg de Capecitabina
- Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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 del Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.3 en el sentido de indicar que dicho concepto aplica para los productos Pacsita 150 y Pacsita 500.

Acta No. 25 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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.3, en el sentido de indicar que el concepto de dicha acta aplica para los productos Pacsita 150 y Pacsita 500.

3.4.2. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300 / 20191088167
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, ya que se tienen dos conceptos diferentes en términos de posología, tal como se muestra a continuación:

Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6	Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7
<p>Dosificación y Grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas <p>Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante <u>que pesen más de 35 kg</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. <p>La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).</p>	<p>Dosificación y Grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas <p>Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg)

Sobre el trámite con radicado 2017156379 cursa recurso de reposición interpuesto mediante radicado 20181269300 que aún no esta resuelto y sobre el cual se infiere que la Sala Especializada acepta los soportes presentados como respuesta a Auto, con radicado 20181095946 en el sentido de no incluir la frase referente al limite de peso inferiores para el grupo etario en el rango posologico “que pesen mas de 35 kg”.

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En tal sentido, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos que ratifique la posología correspondiente al Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7.

Ahora bien, en el mismo concepto, la Sala Especializada también indica:

2. Respecto a la frase “dolex avanzado es una fórmula que potencia la liberación y absorción de acetaminofén porque se desintegra/se disuelve más rápido; se absorbe a una mayor tasa y tiene una mayor biodisponibilidad* en comparación con las tabletas estándar de acetaminofén. * en los 20-50 min posterior a la administración”, la Sala considera que esta afirmación puede inducir equívocos en su interpretación por cuanto el estudio no aporta una evidencia clínica que demuestre la diferencia entre el producto de la referencia y los productos de liberación convencional.

Dado lo anterior, la Sala ratifica la negación de la información para prescribir e información para el consumidor.

En este punto, nos permitimos informar lo siguiente: Mediante Acta 04 de 2018 numeral 3.1.5.3 y Auto 2018004727 del 10 de Abril de 2018, nos fue requerido: *retirar afirmaciones imprecisas tales como “Dolex Avanzado es una fórmula eficiente” y “se absorbe mejor y tiene una mejor biodisponibilidad”.*

En respuesta a Auto radicada con No. 20181095946 del 16 de Mayo de 2018, se dio respuesta al Auto anterior en el cual se ajustó la frase de tal manera que fuera lo mas clara posible, siempre sustentada por argumentación y soportes científicos.

Mediante Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6 y Resolución No. 2018040302 del 18 de Septiembre de 2018, se informa “: **Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información: (...)**

La información para Prescribir y la información para el Consumidor se niegan puesto que no se ajustan al presente concepto”

De lo anterior entendimos como compañía en su momento, que la argumentación y los soportes científicos presentados para soportar esta información fueron suficientes y por lo tanto aceptados por la Comisión. Siendo transparentes manifestamos en el recurso de reposición que desconocimos algún pronunciamiento de carácter público de las razones por las cuales se originó la negación de la Información para Prescribir Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 e información para el Consumidor Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 ya que ni se aclara, niega o refuta desde la evidencia científica, la información aportada en respuesta al

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



auto No. 2018004727 y por lo tanto declaramos que asumimos que la negación se debía a la inclusión del texto que piensen mas de 35 kg.

Es así que, teniendo en cuenta que el Foco e el paciente y el respeto por las personas, además de la transparencia y la integridad son valores coporativos de la Compañía, acogemos lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, en el sentido de eliminar esta mención dentro de la Información para Prescribir

Por lo anterior solicitamos ratificación del concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, respecto a la dosificación y aprobación de la Información para Prescribir Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 e Información para el Consumidor Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 los cuales han sido ajustados de acuerdo a este concepto.

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

**3.4.3. BACILLUS CALMETTE GUERIN
SII ONCO BCG**

Radicado : 20191026582 / 20191135686
Fecha : 17/07/2019
Interesado : Silcov S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora dar respuesta a los siguientes puntos:

- Dar respuesta al derecho de petición con radicado No. 20191026582 del 14 de Febrero de 2019, por cuanto que, si bien en Acta 08 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2 la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos se refirió al producto "BACILLUS CALMETTE GUERIN", el contenido del conepto no puede ser tomado como una respuesta a la pretensión expuesta en el documento radicado, dado que a la fecha no se ha dado respuesta bajo los parámetros jurisprudenciales

El interesado adiciona a la pretención principal del documento con radicado No. 20191026582, lo siguiente:

- Corregir el Acta 01 de 2019 por demostrarse suficientemente que el medicamento SII ONCO BCG no se encontraba en ese momento en desabastecimiento
- Que en consecuencia, el Acta 08 de 2019 a su vez sea corregida, por cuanto que es soporte del Acta 01 de 2019, como también se evidenció que por ser violatoria al orden constitucional del debido proceso, como el indebido proceso administrativo de

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



investigación y sustentación a no tomarse en cuenta que a la fecha de su expedición, el titular del registro sanitario del medicamento SII ONCO BCG, contaba con suficiente medicamento para satisfacer el mercado nacional y no como fue manifestado en aras de la discusión, que el riesgo de desabastecimiento no había sido solucionado.

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.

3.4.4. 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. 25 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. 25 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**
 - **Temblores e hiperreflexia**

Acta No. 25 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. 25 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 cardiaca 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. 25 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. 25 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 este concepto por cuanto requiere mayor estudio.

3.4.5. 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 benzodiazepinas, 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

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:

- o Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico*
 - o El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
 - o El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
 - En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:
“**ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA.** Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”
 - Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
 - Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
 - Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
 - o Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
 - o Lactancia
 - o Insuficiencia hepática renal
 - o Asma bronquial / hipercapnia
 - o Menores de 18 años
- Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto
- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solicitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
 - o Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
 - o Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
 - o Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
 - o Ocurrencia de convulsiones
 - o Metabolismo a través del CYP2D6
 - o Interacción con drogas serotoninérgicas
 - o Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen

Acta No. 25 de 2019 SEM

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



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 (sófocos, 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 Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

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

Siendo las 16:00 del día 28 de octubre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 25 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos

Acta No. 25 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

