



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 12 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 10 y 13 DE JULIO DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 17, 21 y 22 DE JULIO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.13 Unificaciones

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Profesional Especializado del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas
de la Comisión Revisora

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2020 SEM
Acta No. 07 de 2020 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1.	TRAMACONTIN	150	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					
	TRAMACONTIN	200	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					

Expediente : 20007654
Radicado : 20191153508
Fecha : 12/08/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Tramadol Clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

Precauciones y advertencias:

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

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

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 (400mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

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 con 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 otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más comunes con tramadol son náusea, vómito, mareo, fatiga, sudoración, sequedad de boca.

Efectos cardiovasculares: Tramadol puede alterar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se cree que estas acciones están inducidas por un mecanismo simpaticomimético de los opiáceos, pero a las dosis recomendadas de hasta 400 mg/día no resultan clínicamente relevantes ni siquiera en pacientes con enfermedad cardíaca.

Riesgo de tolerancia, dependencia y potencial de abuso: Los datos en humanos han mostrado que el tratamiento a largo plazo en humanos con tramadol no induce la dependencia. Más aún, estudios recientes en los EUA, mostraron que cuando se suministró tramadol a humanos voluntarios hasta 150mg, los cambios conductuales y mióticos no difirieron de los observados con el placebo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramacontin® presenta un perfil de tolerabilidad dosis - dependiente previsible.

- Los principales efectos adversos a TramaContin® de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento) o a nivel del SNC (mareos, somnolencia, cefalea), son de carácter leve y transitorio.
- La tolerabilidad de TramaContin® mejora con el tiempo de tratamiento. A medida que avanza el periodo de tratamiento el paciente acepta y tolera mejor tramadol, aspecto importante en pacientes con procesos dolorosos crónicos.
- TramaContin® por su formulación única y original en comprimidos de liberación prolongada y controlada, mejoran la tolerabilidad de tramadol.
- TramaContin® al mantener niveles séricos constantes y uniformes dentro de un rango eficaz pero no tóxico, evitan que se requieran tomas adicionales de tramadol u otra medicación analgésica de rescate, que empeoren la seguridad del tratamiento.
- TramaContin® a diferencia de otros analgésicos opiáceos, a dosis terapéuticas no presentan riesgo de depresión respiratoria, tolerancia, dependencia o adicción.

A diferencia de otros analgésicos Opioides, tramadol tiene baja propensión a causar dependencia física.

El síndrome de abstinencia ha sido raramente reportado con el uso crónico de tramadol. Tramadol en general se considera que tiene bajo riesgo de abuso o dependencia física comparado con otros analgésicos Opioides.

No se han encontrado reportes de casos de sobredosis con presentación de tramadol de dos veces al día. En caso de manejar una sobredosis, la atención primaria se debe dar con manejo de la vía aérea y el mantenimiento de la función cardiovascular. El antídoto es Naloxona.

Interacciones:

Interacciones fármaco-fármaco

Tramadol es ampliamente metabolizado en el hígado vía las enzimas CYP2D6 y CYP3A, y por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estas y otras enzimas hepáticas pueden afectar las propiedades farmacocinéticas del tramadol. Las interacciones medicamentosas en estas vías, que inhiben estos citocromos, podrían conducir a toxicidades clínicamente significativas o a alteraciones en los efectos analgésicos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inhibición del metabolismo de tramadol podría atenuar el efecto analgésico dado que M1 posee efecto analgésico importante. Esto se podría dar, entre otros con ondansetron paroxetina.

Por su parte Ritonavir podría incrementar el efecto analgésico del tramadol.

Efectos del Tramadol sobre Medicamentos Concomitantes

Tramadol por sí mismo no induce o inhibe el metabolismo de sustratos de prueba de muchos citocromos hepáticos

Tramadol es metabolizado por las enzimas CYP2D6 y así mismo lo son, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Es así como estos últimos medicamentos pueden incrementar la serotonina en el cerebro, con riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico.

En un estudio controlado aleatorizado en 10 humanos voluntarios, la ingestión de 100mg de tramadol 1.5h antes de la administración oral de 10mg de oxicodona de liberación inmediata no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con respecto a los parámetros farmacocinéticos evaluados (Cmax, Tmax, Cl/F).

Efectos de Medicamentos Concomitantes sobre Tramadol

Las interacciones entre tramadol y carbamazepina, cimetidina, quinidina, paroxetina y metadona han sido evaluadas. La carbamazepina, inductor enzimático general disminuye y la cimetidina, inhibidor no específico incrementa la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del tramadol. Del mismo modo, la quinidina, inhibidor selectivo del CYP2D6 resulta en elevadas concentraciones séricas de tramadol y disminuye las concentraciones M1 (Metabolito O-desmetilado que es el principal metabolito activo) y por lo tanto puede suprimir la actividad analgésica del tramadol. La significancia clínica de esta interacción no ha sido completamente investigada. Se puede asumir que estas interacciones tendrán algún tipo de efecto antagónico sobre la eliminación de tramadol y la formación de M1 (ambos agentes son terapéuticamente activos) anulando el efecto de ambos y por lo tanto sin grandes diferencias farmacodinámicas. Por lo tanto, los cambios farmacocinéticos inducidos por la comedición afectarán fuertemente la acción terapéutica del tramadol, y consecuentemente la relevancia clínica de todas estas interacciones cinéticas es cuestionable y debe ser aún determinada.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La carbamazepina es conocida como un inductor de la actividad de enzimas hepáticas y, de hecho, el metabolismo del tramadol está marcadamente incrementado en pacientes que toman carbamazepina crónicamente. El C_{max} y $t_{1/2}$ de una dosis única oral de tramadol se redujeron en un 50% luego de la coadministración de carbamazepina. Por lo tanto, puede ser requerida dos veces la dosis diaria recomendada de tramadol en pacientes que están tomando carbamazepina concomitantemente en una terapia de hasta 800mg diarios.

La cimetidina, un inhibidor conocido de las enzimas hepáticas, no altera significativamente el metabolismo de tramadol, por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis de tramadol para pacientes que también están tomando cimetidina.

El pretratamiento de voluntarios sanos con paroxetina, el cual es el inhibidor más potente del CYP2D6 de los tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del metabolito activo demetilado de tramadol en un 67%, y esta disminución estuvo correlacionada con la reducción significativa de la actividad analgésica en los desenlaces del dolor al frío y estimulación eléctrica. En un estudio en metabolizadores CYP2D6 sanos, la coadministración de paroxetina causó una inhibición dosis-dependiente del metabolismo de tramadol por un incremento en las dos relaciones metabólicas urinarias (+)-tramadol / (+)-M1.

La metadona inhibe el metabolismo de tramadol mediado por el CYP2D6 a M1. Por lo tanto, como el grado de analgesia opioide es ampliamente dependiente de la formación de M1, los pacientes en mantenimiento con metadona pueden carecer de analgesia adecuada del tramadol oral a dosis normalmente recomendadas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Al igual que con todos los analgésicos la dosis diaria de tramadol deberá ajustarse, según el grado de dolor y la respuesta clínica individual de cada paciente, hasta conseguir un control óptimo del dolor (intensidad según escala analógica visual entre 20 y 25 mm).

La dosis óptima diaria de tramadol es aquella que controla el dolor durante un periodo de 24 horas, sin necesidad de más de 2 dosis de medicación analgésica de rescate y sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables.

La dosis inicial recomendada, tanto de Tramacontin® en adultos y niños mayores de 12 años es de 150 mg al día.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Si con 150 mg al día no se consigue el alivio del dolor, se deberá ajustar la dosis elevándola hasta conseguir que el dolor remita. Se recomienda ajustar progresivamente a los pacientes hacia dosis más altas con el fin de minimizar los efectos secundarios de carácter leve y transitorio. Se recomienda no exceder de una dosis total diaria de 400 mg, excepto en circunstancias especiales.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los CVL emitidos por los países que indica en el folio 11. Tenga en cuenta que los CVL deben incluir la fórmula cuali-cuantitativa. Lo anterior de acuerdo a lo que menciona en el radicado 20191169040.

3.1.3.2. IBUPROFENO 200 MG + METOCARBAMOL 500 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20169559
Radicado : 20191178635 / 20201079528
Fecha : 29/04/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Ibuprofeno + 500 mg de Metocarbamol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Alivio del dolor agudo asociado a espasmos músculo-esqueléticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroides o cualquier otro ingrediente en el producto. Niños menores de 12 años.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINES, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso en pacientes mayores de 65 años.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales), en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimiento gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlceras, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragias o perforaciones, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes, un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que requieren una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg / día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Se debe evaluar el riesgo/ beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo:

Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad

Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

(Concepto obligatorio únicamente para profesionales de la salud)

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤ 1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Reacciones adversas

Efectos indeseables

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto, y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

{Concepto obligatorio para el etiquetado profesional (como los SmPC), los insertos de empaque y / o para su uso al completar los PSURs. No es obligatorio para cajas del consumidor o etiquetas de envases.}

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Meningitis, meningitis aséptica.
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con ibuprofeno, los pacientes sufrían algún
	tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
<i>Trastornos oculares</i>	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
<i>Trastornos cardiovasculares</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.</i>	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosas aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico y insuficiencia renal.
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
<i>Investigaciones</i>	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

Metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Conjuntivitis
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Leucopenia
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Nausea, vomito.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Angioedema, prurito, urticaria, erupción
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Pirexia

Interacciones

Acta No. 12 de 2020 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

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido Shidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA). En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Otros aines: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Ácido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metrotexate: puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida. Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración:

Según criterio médico.

Posología recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años (Superior a 40 kg): 1 a 2 tabletas por dosis cada 4 a 6 horas: No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

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. 2020002469 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Versión 1.0, Agosto 20 de 2019

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.

3.1.4

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





**3.1.4.1. ETORICOXIB 120 mg + ACETAMINOFEN 325 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ETORICOXIB 30 mg + ACETAMINOFEN 325 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20164482
Radicado : 20191109897 / 20201072530
Fecha : 13/04/2020
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 120 mg de Etoricoxib + 325 mg de Acetaminofen
- Cada tableta contiene 30 mg de Etoricoxib + 325 mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico. Manejo del dolor agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

Acetaminofén:

- Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el acetaminofén debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutatión hepático limita la capacidad del hígado para conjugar el acetaminofén, predisponiendo al paciente para nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.
- Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por acetaminofén en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.
- La administración crónica de acetaminofén debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica. Varios estudios han puesto de manifiesto que existe el riesgo de un desarrollo de necrosis papilar, fallo renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso el uso de acetaminofén cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.
- Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de hemólisis.
- El acetaminofén debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Deben evitarse dosis de más de 1 g en pacientes asmáticos que sean sensibles a la aspirina.
- Los síntomas de una infección aguda (dolor, fiebre, etc) puede ser enmascarados durante un tratamiento con acetaminofén en pacientes inmunosuprimidos.
- Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén durante más de cinco días en el caso de los niños y durante más de diez días en los adultos. La fiebre no debe ser tratada con acetaminofén durante más de tres días sin consultar al médico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 (ver sección 5.1). 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:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, 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 alanina 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disfunción renal, hepática o cardíaca. 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.

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

Reacciones adversas:

Etoricoxib:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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*
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 [‡] β	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock [‡]	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 [‡]	Poco frecuentes
	confusión [‡] , inquietud [‡]	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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia [‡]	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia [‡] , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho [‡] , infarto de miocardio [§]	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular [§] , accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva [‡] , vasculitis [‡]	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo [‡]	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco
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 intestino irritable,	Poco frecuentes
	intestino irritable, pancreatitis [‡]	
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis [‡]	Raras
	insuficiencia hepática [‡] , ictericia [‡]	Raras [‡]

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema [†] , urticaria [†]	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson [†] , necrosis epidérmica tóxica [†] , erupción fija medicamentosa [†]	Raras [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*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 ($n=15.470$).

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

§ Mediante el 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).

Acetaminofén:

El acetaminofén es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días. Los niños

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tienen menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, posiblemente debido a su diferente metabolismo.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

El acetaminofén puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos comunicados con el acetaminofén son neutropenias, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad puede manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

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 tiempo 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acetaminofén:

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de acetaminofén. Las fenotiazinas interfieren con el centro termoregulatorio, con lo que su uso concomitante con el acetaminofén puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad por el acetaminofén al competir con él, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichos isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significación clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del acetaminofén. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniácida, la carbamazepina, la fenitoína, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniácida y acetaminofén ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del acetaminofén. También se conocen casos en los que moderadas dosis de acetaminofén fueron hepatotóxicas en pacientes tratados con fenobarbital.

No se recomienda el uso concomitante de acetaminofén y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El acetaminofén es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando estabilizados con warfarina. Sin embargo el acetaminofén también aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción aunque es posible que sea debida a una competencia entre fármacos por los sistemas enzimáticos que los metabolizan. Se recomienda una estrecha vigilancia si se administra acetaminofén a pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas.

Los pacientes tratados con prilocaina tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años.

1 tableta al día durante máximo 3 días.

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. 2020002310 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.4.8, en el sentido de allegar estudios clínicos con la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.8 por cuanto no allega los estudios clínicos con la asociación propuesta que resuelva la duda de la Sala con respecto a la racionalidad del uso de los analgésicos incluidos en la asociación. Se ratifica que lo allegado corresponde a información clínica de la literatura de cada uno de los principios activos por separado y de otras asociaciones. Por lo tanto, la Sala niega la evaluación farmacológica.

3.1.4.2. Q-TIB

Expediente : 20166140
Radicado : 20191129517 / 20201072635
Fecha : 14/04/2020
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Isoniazida + 25 mg de Piridoxina Clorhidrato + 800 mg de Sulfametoxazol + 160 mg de Trimetoprim

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas está indicado para adultos infectados con VIH, adolescentes y niños que pesen más de 14 kg para la prevención de infecciones oportunistas particularmente tuberculosis, Pneumocystis jiroveci (P. carinii) neumonía, malaria por Plasmodium falciparum, toxoplasmosis e infecciones bacterianas sensibles al sulfametoxazol / trimetoprim.

La decisión sobre el tratamiento preventivo con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas debe tener en cuenta la prevalencia local de tuberculosis, malaria e infecciones bacterianas relevantes y de las pautas oficiales sobre la prevención de infecciones oportunistas. Las pautas normalmente incluirán aquellas de la OMS:

Pautas consolidadas sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y atención del VIH para personas poblaciones clave (2016).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Directrices sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente (2015).
Pautas para el tratamiento de la malaria, 3ª ed. (2015).

La piridoxina en el producto Isoniazida / Clorhidrato de Piridoxina / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas previene la neuropatía inducida por isoniazida.

Contraindicaciones:

Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg

Las tabletas están contraindicadas en pacientes con:

- hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos, a los medicamentos con sulfonamida o a alguno de los excipientes
- enfermedad hepática aguda que incluye enfermedad hepática inducida por fármacos y daño parenquimatoso hepático marcado.
- reacciones adversas severas previas a la isoniazida, como fiebre de medicamentos, escalofríos y artritis
- Daño hepático previo inducido por isoniazida
- reacciones adversas severas previas a la isoniazida, como fiebre medicamentosa, escalofríos y artritis
- riesgo de porfiria aguda
- Trombocitopenia inmunitaria previa inducida por trimetoprim o sulfonamida
- Anemia megaloblástica por deficiencia de folato.

Las tabletas / 800 mg / 160 mg tampoco deben usarse concomitantemente con clozapina, ya que este uso puede aumentar el riesgo de mielosupresión y trastornos sanguíneos graves.

Precauciones y advertencias:

Infección activa

Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg No se deben administrar a pacientes con una infección en curso, como tuberculosis activa, malaria u otra infección. La infección debe ser tratada con el régimen antimicrobiano apropiado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones, el sulfametoxazol / trimetoprim puede causar reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones cutáneas y se les debe recomendar que informen de inmediato los signos y síntomas, como erupción cutánea con ampollas, decoloración de la piel, lesiones de la mucosa, dolor de garganta, fiebre, artralgia, palidez e ictericia. Si se sospecha una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg y el paciente nunca debe recibir sulfametoxazol / trimetoprim.

El paciente también debe ser monitoreado para detectar signos y síntomas de otras reacciones inducidas por sulfametoxazol / trimetoprim, como necrosis hepática fulminante e hipersensibilidad del tracto respiratorio (con tos, falta de aliento e infiltrados pulmonares). Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se producen estas reacciones.

Puede producirse pancreatitis inducida por isoniazida. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier signo y síntoma de pancreatitis. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse y el paciente nunca debe recibir isoniazida si el paciente desarrolla pancreatitis.

Los pacientes hipersensibles a la etionamida, al ácido nicotínico (niacina), a la pirazinamida y a otros medicamentos relacionados químicamente también pueden ser hipersensibles a la isoniazida en las tabletas de clorhidrato de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg.

Daño hepático

La función hepática debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg y regularmente durante el tratamiento porque los pacientes con VIH tienen un alto riesgo de hepatitis con isoniazida. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si el paciente presenta síntomas de daño hepático. Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen las características del daño hepático, como orina oscura, ictericia, malestar, fatiga, sensibilidad abdominal (especialmente en el cuadrante superior derecho), anorexia y náuseas.

El riesgo de daño hepático aumenta si los pacientes:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- son mayores de 35 años
- acetiladores lentos (el metabolismo de la isoniazida es más lento, lo que puede causar la acumulación de isoniazida)
- beber alcohol diariamente o en exceso
- tiene una enfermedad crónica del hígado
- están desnutridos
- tomar medicamentos hepatotóxicos concomitantemente
- Abusar de las drogas inyectándolos.

Trastornos sanguíneos y deficiencia de folato.

Se debe vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de trastornos sanguíneos graves (como trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica) inducidos por sulfametoxazol / trimetoprim. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se producen trastornos sanguíneos graves.

Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg no deben administrarse a pacientes con trastornos sanguíneos graves a menos que el paciente pueda ser supervisado de cerca.

Se recomienda el control regular de los recuentos sanguíneos en pacientes con deficiencia de folato (como los ancianos, malnutridos o con síndrome de malabsorción, abuso de alcohol o tratamiento antiepiléptico). El riesgo de trastornos sanguíneos debido al sulfametoxazol / trimetoprim es mayor en aquellos con deficiencia de folato.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato (G6PD) deben monitorearse por riesgo de hemólisis debido a que las tabletas de sulfametoxazol / trimetoprim en isoniazida / hidrocloreuro de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg pueden inducir hemólisis.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes deben controlarse cuidadosamente porque las tabletas de la isoniazida en Isoniazida / Clorhidrato de piridoxina / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg pueden afectar el control de la glucosa en la sangre.

Hipercalcemia y acidosis metabólica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El potasio sérico debe controlarse en pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia que estén tomando sulfametoxazol / trimetoprim.

El sulfametoxazol / trimetoprim se asocia con la acidosis metabólica y los pacientes que toman tabletas de isoniazida / hidrocloreto de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben vigilarse estrechamente si se sospecha una acidosis metabólica.

Neuropatía periférica

Los pacientes con neuropatía periférica o afecciones que predisponen a la neuropatía deben ser controlados cuidadosamente. Si bien la piridoxina en Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas reduce el riesgo de neuropatía periférica inducida por isoniazida, se requiere atención en condiciones tales como malnutrición, insuficiencia renal, alcoholismo y diabetes.

Cristaluria

El paciente debe beber suficientes líquidos para mantener la producción adecuada de orina y evitar así el pequeño riesgo de cristaluria debido a la precipitación de cristales de sulfonamida. El riesgo de cristaluria aumenta en pacientes desnutridos.

Colitis antibacteriana asociada

Se debe considerar la posibilidad de colitis asociada con antibacterianos (pseudomembranosa) si el paciente desarrolla diarrea. En raras ocasiones, el uso a largo plazo de un antibacteriano puede llevar al crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*, lo que causa una colitis asociada a antibacterianos potencialmente grave. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se sospecha una colitis antibacteriana asociada y debe considerarse el tratamiento específico de la infección por *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos antidiarreicos (es decir, medicamentos que inhiban la peristalsis).

Vejez

Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos secundarios de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas, particularmente debido a la posibilidad de deterioro de la función renal y hepática y al uso concomitante de otros medicamentos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes de la isoniazida son la neuropatía periférica (pero es menos probable con los Tabletas de isoniazida / hidrocloreuro de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg debido a la presencia de piridoxina) y aumento transitorio en la transaminasa sérica; el efecto adverso más común del sulfametoxazol / trimetoprim es un trastorno gastrointestinal (por ejemplo, náuseas, vómitos y anorexia), reacciones cutáneas (por ejemplo, erupción cutánea y urticaria) e hiperpotasemia.

Los eventos adversos informados con isoniazida y sulfametoxazol / trimetoprim se enumeran a continuación. Cuando pueden estimarse, las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($1/100-1/10$), poco comunes ($1/1000-1/100$), raras ($1/10000-1/1000$) o muy raros ($\leq 1/10000$) que incluyen informes aislados, o desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales comunes: náuseas, diarrea. Poco comunes: vómitos.

Muy raros: glositis, estomatitis, colitis asociada con antibacterianos (pseudomembranosa), disminución del apetito

Desconocido: flatulencia, anorexia, boca seca, dolor abdominal, pancreatitis, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes: aumentos transitorios de las transaminasas séricas.

Poco comunes: hepatitis.

Muy raras: aumento de bilirrubina en la sangre, ictericia colestásica, necrosis hepática.

Trastornos metabólicos y nutricionales.

Muy comunes: hiperpotasemia.

Muy raras: hipoglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica, acidosis tubular renal

Desconocido: hiperglucemia, pelagra.

Trastornos cardíacos

Desconocido: Prolongación del intervalo QT que da lugar a taquicardia ventricular y arritmias Torsade de Pointes Sangre y sistema linfático (véase también, más abajo, en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas")

Muy raras: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocido: anemia sideroblástica, neutropenia con eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: neuropatía periférica, pero la inclusión de piridoxina en {Nombre del producto} reduce en gran medida este riesgo

Común: dolor de cabeza

Poco comunes: convulsiones, encefalopatía tóxica.

Muy raros: meningitis aséptica (ver también, a continuación, bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"), neuritis periférica, ataxia, vértigo, tinnitus, mareo

Desconocido: temblor, hiperreflexia.

Desórdenes psiquiátricos

Poco comunes: deterioro de la memoria, psicosis tóxica.

Muy raras: depresión, alucinaciones.

Desconocido: confusión, desorientación, alucinaciones, apatía, nerviosismo, insomnio.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: enfermedad del suero, reacción anafiláctica, miocarditis alérgica, angioedema, pirexia, vasculitis por hipersensibilidad parecida a la púrpura de Henoch-Schoenlein, periarteriitis nodosa, lupus sistémico eritematoso

Desconocido: anafilaxis, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Muy raros: tos, disnea, infiltración pulmonar (ver también, más abajo, en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas")

Desconocido: neumonitis (alérgica)

Infecciones e infestaciones.

Común: crecimiento excesivo de Candida

Trastornos renales y urinarios.

Muy raros: insuficiencia renal (a veces informada como insuficiencia renal), nefritis tubulointersticial

Desconocido: retención urinaria, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, nefrosis tóxica con oliguria y anuria, cristaluria, nefrotoxicidad en asociación con ciclosporina

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Muy raras: artralgia, mialgia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocido: artritis; Se ha notificado rabdomiolisis en pacientes con infección por VIH que reciben sulfametoxazol / trimetoprim para tratar o prevenir la neumonitis por P. jirvoci

Trastornos oculares

Muy raras: uveítis.

Desconocido: atrofia óptica o neuritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Común: erupción

Muy raros: fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción de fármaco fijo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (consulte también, más abajo, en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas")

Desconocido: reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), prurito, urticaria.

Trastornos generales

Desconocido: eosinofilia, vasculitis, linfadenopatía, síndrome reumático, debilidad, fatiga.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos hematológicos

La mayoría de los efectos hematológicos son leves y son reversibles al interrumpir el tratamiento. Sin embargo, rara vez, los efectos pueden ser graves, especialmente en los ancianos, en aquellos con disfunción hepática o renal o en aquellos con deficiencias de folato. Han ocurrido muertes en pacientes en riesgo y estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Meningitis aséptica

La meningitis aséptica es rápidamente reversible con la retirada del fármaco, pero en algunos casos puede reaparecer con el tratamiento con sulfametoxazol / trimetoprim o trimetoprim solo.

Reacciones de hipersensibilidad pulmonar.

La tos, la disnea y la infiltración pulmonar pueden ser indicadores tempranos de hipersensibilidad respiratoria que, si bien es muy poco frecuente, puede ser mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización o, si está disponible, a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

La isoniazida inhibe el CYP2C19 y el CYP3A4, el sulfametoxazol inhibe el CYP2C9 y el trimetoprim el CYP2C8 y el transportador OCT2. Las Tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg se deben usar con cuidado cuando se administran conjuntamente con medicamentos que utilizan principalmente estas vías, ya que pueden aumentar los niveles de estos en la sangre.

Diuréticos

Diuréticos tiazídicos: el riesgo de trombocitopenia puede aumentar especialmente en los ancianos.

Diuréticos ahorradores de potasio: el riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, tramitaren y espironolactona)

Anticoagulantes

La isoniazida puede aumentar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos (por ejemplo, warfarina) y las indandiones (por ejemplo, fenindiona). Es posible que se requiera un control estricto de la actividad anticoagulante y que se ajuste la dosis de anticoagulante si es necesario.

El sulfametoxazol / trimetoprim también puede aumentar los efectos anticoagulantes de las cumarinas (por ejemplo, la warfarina). Puede requerirse una estrecha vigilancia del efecto anticoagulante y, si es necesario, ajustar la dosis de anticoagulante.

Antiepilépticos

La isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína, carbamazepina, etosuximida y valproato. Es posible que la dosis del antiepiléptico deba ajustarse de acuerdo con las concentraciones plasmáticas del antiepiléptico y los efectos secundarios.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La isoniazida utilizada concomitantemente con carbamazepina, fenitoína y primidona puede aumentar el riesgo de daño hepático.

El sulfametoxazol / trimetoprim puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína. Puede requerirse una vigilancia más estrecha de la toxicidad y de los niveles de fenitoína en suero.

Sedantes, analgésicos y anestésicos.

Benzodiazepinas: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de benzodiazepinas (como diazepam, flurazepam, midazolam y triazolam). Es posible que deba reducirse la dosis de benzodiazepina en caso de sedación excesiva. Además, el uso concomitante de isoniazida y algunas benzodiazepinas puede aumentar el riesgo de daño hepático.

Alfentanilo: la isoniazida puede prolongar la duración de la acción del alfentanilo. La dosis de alfentanilo puede necesitar ser ajustada.

Paracetamol: el uso concomitante de isoniazida y paracetamol puede aumentar el riesgo de daño hepático y posiblemente daño renal.

Anestésicos generales: la isoniazida puede aumentar la formación del metabolito de fluoruro inorgánico potencialmente nefrotóxico del enflurano cuando se usa concomitantemente. Además, el uso concomitante de isoniazida y anestésicos generales puede aumentar el riesgo de daño hepático.

Antipsicóticos

Clorpromazina: la carbamazepina puede reducir el metabolismo de la isoniazida. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la toxicidad por isoniazida.

Clozapina: debe evitarse el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con clozapina debido al riesgo de trastornos sanguíneos graves.

Haloperidol: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de haloperidol. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos excesivos del haloperidol y, si es necesario, ajustar la dosis de haloperidol.

Medicamentos que actúan sobre el sistema inmunológico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y metotrexato puede aumentar el riesgo de supresión de la médula ósea y provocar trastornos sanguíneos (efecto aditivo sobre el metabolismo del folato). El sulfametoxazol / trimetoprim se debe administrar de forma conjunta con metotrexato solo si los beneficios superan el riesgo y bajo un control cuidadoso de los parámetros hematológicos

Ciclosporina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y ciclosporina puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha vigilancia de la función renal.

Corticosteroides: la prednisolona puede reducir el nivel plasmático de isoniazida y la dosis de isoniazida puede ser necesaria, especialmente en pacientes con acetiladores rápidos.

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular.

Digoxina: El uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y digoxina puede aumentar el riesgo de toxicidad por digoxina. Se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma.

Procainamida: el uso concomitante con isoniazida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de isoniazida. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la toxicidad por isoniazida.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II: El riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim e inhibidores de la ECA (por ejemplo, enalapril y quinapril) y antagonistas de los receptores de angiotensina-II.

Propranolol: el uso concomitante de isoniazida con Propranolol puede aumentar el nivel plasmático de isoniazida.

Drogas antiinfecciosas

Amodiaquina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y amodiaquina puede aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos; El uso concomitante está contraindicado. **Sulfadoxina / pirimetamina:** el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y sulfadoxina / pirimetamina puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas graves; El uso concomitante está contraindicado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pirimetamina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y pirimetamina puede aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos, como pancitopenia y anemia megaloblástica. Se recomienda una estrecha vigilancia de los parámetros hematológicos si no se puede evitar la administración concomitante (efecto aditivo sobre el metabolismo del folato).

Itraconazol y ketoconazol: la isoniazida puede reducir notablemente los niveles plasmáticos de itraconazol y no se recomienda el uso concomitante. La isoniazida también puede reducir los niveles plasmáticos de ketoconazol.

Medicamentos que pueden elevar el nivel sérico de potasio.

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y medicamentos como los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Drogas mielosupresoras

El uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con medicamentos mielosupresores como la amodiaquina, zidovudina y ganciclovir puede causar trastornos sanguíneos. Si no se puede evitar un tratamiento concomitante, los parámetros hematológicos del paciente deben ser monitoreados de cerca.

Drogas hepatotóxicas

El uso concomitante de isoniazida con fármacos hepatotóxicos puede aumentar el riesgo de daño hepático. Tales fármacos incluyen antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, primidona y fenitoína), anestésicos generales, benzodiacepinas y disulfiram.

Drogas neurotóxicas

El uso concomitante de isoniazida con otros fármacos neurotóxicos puede conducir a una neurotoxicidad aditiva.

Otras drogas

Teofilina: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de teofilina. Es posible que la dosis de teofilina deba ajustarse de acuerdo con los niveles plasmáticos de teofilina.

Medicamentos hipoglucemiantes: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (incluidas las sulfonilureas) puede aumentar el efecto hipoglucémico.

Antiácidos: los antiácidos como el hidróxido de aluminio pueden reducir la absorción de isoniazida. Los pacientes deben evitar el uso simultáneo y tomar isoniazida al menos 1 hora antes de tomar el antiácido.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con alimentos y bebidas.

Alcohol: el consumo diario o excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de daño hepático inducido por isoniazida. Se debe recomendar encarecidamente a los pacientes que restrinjan el consumo de alcohol y aquellos que consumen alcohol en exceso deben ser controlados por hepatotoxicidad.

Queso y pescado: la ingestión simultánea de isoniazida con alimentos ricos en histamina o tiramina puede producir enrojecimiento o picazón en la piel, sensación de calor, latidos cardíacos rápidos o fuertes, sudor, escalofríos o sensación pegajosa, dolor de cabeza o mareo

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Las tabletas Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben tomarse una vez al día y la duración del tratamiento debe tener en cuenta las pautas oficiales y dependerá de la recuperación de la inmunidad del paciente.

Adultos

1 tableta una vez al día.

Adolescentes y niños

Peso corporal	Dosis
Menos de 14 kg	Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas no es adecuado; use productos alternativos que contengan cantidades más bajas de los ingredientes activos para administrar dosis adecuadas de isoniazida, piridoxina, sulfametoxazol y trimetoprim.
14–24.9 kg	½ tableta una vez al día
25 kg y más	1 tableta una vez al día

Método de administración

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente con el estómago vacío (al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida).

Las tabletas se pueden dividir en dos mitades iguales, utilizando las líneas de puntuación, pero no deben triturarse ni masticarse, y deben tragarse con agua.

Insuficiencia renal

El sulfametoxazol puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal y puede no ser adecuado para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / minuto.

Los pacientes con insuficiencia renal también deben ser controlados por toxicidad por isoniazida, especialmente neuropatía periférica.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática puede causar la acumulación de isoniazida y posiblemente también de sulfametoxazol y trimetoprim. No se hacen recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática, pero se debe vigilar al paciente para detectar signos de toxicidad.

Dosis olvidada

Es importante tomar las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg regularmente todos los días para maximizar la protección y reducir el riesgo de que los organismos desarrollen resistencia a uno o más de los ingredientes activos.

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la fecha de administración, el paciente debe tomar la dosis olvidada de una vez y tomar la siguiente a la hora habitual. Si han transcurrido más de 6 horas desde que venció la dosis, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble.

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. 2020001724 emitido mediante Acta No. 24 de 24 de 2019 numeral 3.1.4.4, en el sentido de allegar información que justifique la racionalidad terapéutica de la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191129517

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191129517

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto dado que la información allegada no es suficiente ni adecuada para responder al requerimiento del Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.4, por cuanto no allega estudios clínicos con la asociación propuesta en la indicación solicitada que sustenten su eficacia y seguridad. Adicionalmente, la Sala considera inconveniente una asociación como la propuesta por los inconvenientes y peligros relaciondos con el desarrollo de resistencia por parte de diferentes microorganismos.

3.1.4.3. ETORICOXIB 120 mg + HIDROCODONA 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20167659
Radicado : 20191151531 / 20201083514
Fecha : 07/05/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 120 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.

- 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 alanina 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 cardíaca. 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 desarrollan 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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*
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	edema/retención de líquidos	Frecuentes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nutrición	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones‡	Poco frecuentes
	confusión‡, inquietud‡	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia‡	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia‡, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho‡, infarto de miocardio§	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	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 intestino irritable, pancreatitis†	Poco frecuentes
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†, necrosis epidérmica tóxica†, erupción fija medicamentosa†	Raras†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
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

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



	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 ($n=15.470$).

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

§ Mediante el 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 tromboticos 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).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tiempo 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 postmenopáusica 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

1 tableta al día

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. 2020003172 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

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

3.1.4.4. MATERNA® DHA.

Expediente : 20165614
Radicado : 20191122936 / 20201084032
Fecha : 08/05/2020
Interesado : Nestlé de Colombia S.A

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene: Aceite de pescado 437,5 mg (equivalente a 200 mg de DHA) + Vitamina C 110 mg + Bisglicinato ferroso quelatado (71,25 mg) + Glicinato de Zinc quelatado (25 mg) + Nicotinamida (Vit PP 20%) (18,18 mg) + Vitamina E (α-Tocoferil acetato 30%) (9,68 mg) + Ácido Pantoténico (D-pPantotenato de Calcio 35%) (9 mg) + Vitamina B12 (Cianocobalamina 0,1%) (4,6 mg) + Vitamina B6 (20%) (2,77mg) + Vitamina B2 (20%) (2,28 mg) + Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato 20%) (1,927 mg) + Vitamina A [(Palmitato de retinol 99% DL-alfa tocoferol 1%) 20%] (0,71 mg) + Vitamina D (Colecalciferol 2,5%) (0,48 mg) + Triglicéridos 20% (0,48 mg) + Ácido Fólico 15% (0,46 mg) + Ioduro de Potasio (0,20 mg) + Vitamina H (Biotina 20%)(0,074 mg).

Forma farmacéutica:

Cápsulas de gelatina blandas con cubierta gastroresistente

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





MATERNA® DHA, es un multivitamínico especialmente diseñado para satisfacer las necesidades nutricionales específicas de la madre y del bebé desde la concepción, el embarazo y durante la lactancia.

MATERNA® DHA proporciona los micronutrientes esenciales para la madre y desde la madre para el feto en desarrollo, el recién nacido y el lactante, a fin de prevenir deficiencias y apoyar crecimiento y desarrollo saludables durante la etapa fetal y la del lactante. Además, apoya el desarrollo visual y cognitivo del feto y del lactante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y advertencias:

Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de producto marinos.

Contiene derivados de pescado

No exceder la dosis diaria recomendada

Reacciones adversas:

Siguiendo la recomendación de dosificación ninguna conocida

Interacciones:

Ninguna

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

1 cápsula al día suministrada con agua después de una comida principal

Grupo etario: mujeres embarazadas y lactantes

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001713 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.4.5, en el sentido de allegar la justificación terapéutica para la asociación propuesta,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada 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. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. ESTRADIOL 1MG + PROGESTERONA 100 MG

Expediente : 20176724
Radicado : 20201025309
Fecha : 11/02/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 1 mg de Estradiol + 100 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en mujeres con útero en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.

Contraindicaciones:

- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Conocimiento, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- Trombosis Venosa Profunda (TVP) activa, Embolia Pulmonar (EP) o antecedentes de estas afecciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular, IM) o antecedentes de estas condiciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacción anafiláctica conocida, angioedema o hipersensibilidad a Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg o cualquiera de sus ingredientes
- Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
- Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o antitrombina, u otros trastornos trombolíticos conocidos.

Precauciones y advertencias:

Desórdenes cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de EP, TVP, accidente cerebrovascular e Infarto de miocardio (IM) con la terapia de estrógeno más progestina. Se ha informado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TVP con la terapia con estrógenos solos.

Si esto ocurre o se sospecha, la terapia debe suspenderse inmediatamente.

Factores de riesgo de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad) y / o tromboembolismo venoso (TEV) por ejemplo, los antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico deben ser investigados adecuadamente.

Accidente cerebro vascular

En el Subestudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, estrógeno más progestina (The Women's Health Initiative estrogen plus progestin substudy), se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente Estrógenos conjugados (CE) 0.625 mg más Progestinas (MPA) 2.5 mg, en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad que recibieron placebo (33 versus 25 por cada 10,000 años mujeres). El aumento del riesgo se demostró después del primer año y persistió. En caso de sospecha de un accidente cerebrovascular, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente CE 0.625 mg solo en comparación con las mujeres del mismo grupo de edad que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres años). El aumento del riesgo se demostró en el año 1 y persistió. En caso de sospecha de un derrame cerebral, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años sugieren un riesgo no aumentado de accidente cerebrovascular para aquellas mujeres que recibieron CE 0.625 mg solo versus aquellas que recibieron placebo (18 versus 21 por cada 10,000 mujeres años).

Enfermedad coronaria

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el subestudio WHI estrógeno más progestina, hubo un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (EC) (definido como IM no fatal, IM silencioso o muerte por EC) reportado en mujeres que recibieron CE diarios 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (41 versus 34 por cada 10,000 mujeres años). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el año 1, y se informó una tendencia a disminuir el riesgo relativo en los años 2 a 5.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, no se informaron efectos generales sobre los eventos de EC en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con placebo.

Mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2,763), con promedio de edad de 66.7 años, en un ensayo clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study [HERS]), en tratamiento con CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg no demostró ningún beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con CE más MPA no redujo la tasa general de eventos de EC en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Hubo más eventos de EC en el grupo tratado con CE más MPA que en el grupo placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientas veintiuna (2,321) mujeres del ensayo original HERS acordaron participar en una extensión abierta de la etiqueta original HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años en general. Las tasas de eventos de EC fueron comparables entre las mujeres en el grupo CE más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

Tromboembolismo venoso

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, se informó una tasa estadísticamente significativa 2 veces mayor de TEV (TVP y EP) en mujeres que recibieron CE diario 0,625 mg más MPA 2,5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (35 versus 7 por cada 10,000 mujeres años). También se demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo tanto de TVP (26 frente a 13 por 10,000 años de mujeres) como de EP (18 frente a 8 por 10,000 años de mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante el primer año y persistió. En caso de que ocurra o se sospeche TEV, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, el riesgo de TEV aumentó para las mujeres que recibieron CE diariamente 0.625 mg solo en comparación con el placebo (30 versus 22 por cada 10,000 mujeres años), aunque solo el mayor riesgo de TVP alcanzó significación estadística (23 versus 15 por cada 10,000 años mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años. En caso de que ocurra o se sospeche un TEV, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si es posible, los estrógenos deben suspenderse al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasma maligno

Cáncer de mama

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en usuarias de estrógeno más progestina es el subestudio WHI de CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg. Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógeno más progestina informó un mayor riesgo de cáncer invasivo en las mujeres que tomaron CE a diario más MPA. En este subestudio, el 26% de las mujeres informaron el uso previo de estrógenos solos o estrógenos más progestina. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos por cada 10,000 mujeres años, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.86, y el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos por cada 10,000 mujeres-año, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que no informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.09, y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos por 10,000 años de mujeres para CE más MPA en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos y se diagnosticaron en una etapa más avanzada en el grupo CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con el grupo placebo. La enfermedad metastásica fue rara, sin diferencias aparentes entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como el subtipo histológico, el grado y el estado del receptor hormonal no diferían entre los grupos.

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en Los usuarios de estrógenos solos son el subestudio WHI del CE diario (0.625 mg) solo. En el subestudio WHI estrogenalone, después de un seguimiento promedio de 7.1 años, la CE diaria sola no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo [riesgo relativo (RR) 0,80].

De acuerdo con el ensayo clínico WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo del cáncer de mama para la terapia con estrógenos más progestina, y un menor riesgo de terapia con estrógenos, después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración del uso, y pareció volver a la línea de base durante aproximadamente 5 años después de suspender el tratamiento (solo los estudios observacionales han datos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustanciales sobre el riesgo después de detenerse). Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de mama el cáncer fue mayor y se hizo evidente antes, con la terapia de estrógeno más progestina como en comparación con la terapia con estrógenos solos. Sin embargo, estos estudios generalmente no han encontrado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones de estrógeno más progestina, dosis o vías de administración.

Se ha informado que el uso de terapia de estrógeno solo y estrógeno más progestina produce un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.

En un ensayo de un año, entre 1684 mujeres que recibieron una combinación de estradiol más progesterona (1 mg de estradiol más 100 mg de progesterona o 0.5 mg de estradiol más 100 mg progesterona o 0.5 mg de estradiol más 50 mg de progesterona o 0.25 mg de estradiol más 50 mg progesterona) o placebo (n = 151), se diagnosticaron seis nuevos casos de cáncer de mama, dos de los cuales ocurrió entre el grupo de 415 mujeres tratadas con cápsulas de estradiol 1mg y progesterona 100 mg. No se diagnosticaron nuevos casos de cáncer de mama en el grupo de 151 mujeres tratadas con placebo.

Todas las mujeres deben recibir exámenes anuales de las mamas por parte de un médico y realizar autoexámenes mensuales de las mamas. Además, se deben programar exámenes de mamografía según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados previos de la mamografía.

Cáncer endometrial

Se ha informado que se produce hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) a una tasa de aproximadamente 1 por ciento o menos con estradiol 1mg + progesterona 100 mg.

Se ha informado un mayor riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia con estrógenos sin oposición en una mujer con útero. El riesgo de cáncer de endometrio reportado entre los usuarios de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en los no usuarios, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de 1 año. El mayor riesgo parece asociado con el uso prolongado, con un mayor riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de suspender la terapia con estrógenos.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que usan estrógenos solos o estrógenos más terapia con progestágenos es importante. Deben tomarse medidas de diagnóstico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuadas, incluido el muestreo endometrial dirigido o aleatorio cuando esté indicado, para descartar malignidad en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos de dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que agregar un progestágeno a la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Cáncer de ovarios

El subestudio WHI estrógeno más progestina informó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para CE más MPA versus placebo fue 1.58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.77 a 3.24). El riesgo absoluto de CE más MPA versus placebo fue de 4 versus 3 casos por 10,000 mujeres-años.

Un metaanálisis de 17 estudios epidemiológicos prospectivos y 35 retrospectivos encontró que las mujeres que usaban terapia hormonal para los síntomas de la menopausia tenían un mayor riesgo de cáncer de ovario. El análisis primario, utilizando comparaciones de casos y controles, incluyó 12,110 casos de cáncer de los 17 estudios prospectivos. Los riesgos relativos asociados con el uso actual de la terapia hormonal fueron 1.41 (IC 95%, 1.32 a 1.50); no hubo diferencias en las estimaciones de riesgo por la duración de la exposición (menos de 5 años [mediana de 3 años] versus más de 5 años [mediana de 10 años] de uso antes del diagnóstico de cáncer). El riesgo relativo asociado con el uso combinado actual y reciente (uso discontinuado dentro de los 5 años previos al diagnóstico de cáncer) fue de 1.37 (IC 95%, 1.27 a 1.48), y el riesgo elevado fue significativo tanto para el estrógeno solo como para el estrógeno más los productos de progestina. Sin embargo, se desconoce la duración exacta del uso de la terapia hormonal asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Demencia probable

En el estudio auxiliar WHIMS estrógeno más progestina de WHI, una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad fue aleatorizada actualmente CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg o placebo. Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en la CE más el grupo MPA y 21 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 2.05 (IC 95%, 1.21 a 3.48). El riesgo absoluto de demencia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



probable para CE más MPA versus placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-años.

En el estudio auxiliar WHIMS de estrógeno solo de WHI, una población de 2.947 histerectomizados las mujeres de 65 a 79 años de edad se asignaron al azar a CE diario (0.625 mg) solo o placebo. Después de un seguimiento promedio de 5.2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos solos y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticados con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE solo versus placebo fue 1,49 (IC 95%, 0,83 a 2,66). El riesgo absoluto de probable demencia para CE solo versus placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-años.

Cuando los datos de las dos poblaciones en los estudios de WHIMS estrógeno solo y estrógeno más progestina se combinaron según lo planeado en el protocolo WHIMS, el riesgo relativo general informado de demencia probable fue 1.76 (IC 95%, 1.19 a 2.60). Dado que ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Enfermedad de la vesícula

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en mujeres con cáncer de seno y metástasis óseas. Si hipercalcemia ocurre, se debe suspender el uso del medicamento y tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio en suero.

Anormalidades Visuales

Se ha informado de trombosis vascular retiniana en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación en espera de examen si hay una pérdida de visión parcial o completa repentina, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben suspenderse permanentemente.

Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido Histerectomía

Los estudios sobre la adición de una progestina durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportado una incidencia reducida de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento con estrógenos solo. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Presión sanguínea elevada

En un pequeño número de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales de la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un gran, aleatorizado, ensayo clínico controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial.

Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertriglicéridos ya existentes, la terapia con estrógenos puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Considere la interrupción del tratamiento si se produce pancreatitis.

Insuficiencia hepática y / o antecedentes de ictericia colestática

Los estrógenos pueden metabolizarse mal en mujeres con insuficiencia hepática. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe suspender la medicación.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos aumenta los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG). Las mujeres con función tiroidea normal pueden compensar el aumento de TBG produciendo más hormona tiroidea, manteniendo así concentraciones de T4 y T3 libres séricas en el rango normal. Las mujeres dependientes de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea que también reciben estrógenos pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de la tiroides. Estas mujeres deben controlar su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable.

Retención de líquidos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estrógenos y las progestinas pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Las mujeres con afecciones que pueden verse influenciadas por este factor, como una disfunción cardíaca o renal, justifican una observación cuidadosa cuando se prescriben estrógenos más progestinas.

Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe usarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo como puede ocurrir hipocalcemia inducida por estrógenos.

Exacerbación de la endometriosis

Se han notificado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de la histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de la histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Angioedema hereditario

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en mujeres con angioedema hereditario.

Exacerbación de otras condiciones

La terapia con estrógenos puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe usarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

Pruebas de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) y estradiol sean perjudiciales en el manejo de síntomas vasomotores moderados a severos.

Interacciones de prueba de laboratorio de drogas

Tiempo de protrombina acelerado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento de plaquetas; factores aumentados II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y beta tromboglobulina; niveles disminuidos de antifactor Xa y antitrombina III, actividad disminuida

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; aumento de antígeno plasminógeno y actividad.

Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG) que conducen a un aumento de la hormona tiroidea total circulante medida por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La absorción de resina T3 disminuye, lo que refleja la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se alteran. Mujeres en terapia de reemplazo puede requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que conduce a un aumento de la circulación total de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Concentraciones de hormonas libres, como la testosterona y estradiol, pueden estar disminuidas. Se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno / renina sustrato, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento de la subfracción plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol HDL2 concentraciones, concentraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.
Intolerancia a la glucosa.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

La seguridad de las cápsulas de estradiol y progesterona se evaluó en un ensayo de fase 3 de 1 año que incluyó a 1.835 mujeres posmenopáusicas (1684 fueron tratadas con cápsulas de estradiol y progesterona una vez al día y 151 mujeres recibieron placebo). La mayoría de las mujeres (~ 70%) en los grupos de tratamiento activo fueron tratadas durante ≥ 326 días.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con una incidencia de $\geq 3\%$ en las cápsulas de estradiol 1 mg y progesterona 100 mg, grupo y numéricamente mayores que las informadas en el grupo placebo se enumeran en la Tabla 1.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con una frecuencia $\geq 3\%$ y numéricamente más frecuentes en mujeres que reciben 1 mg de estradiol y cápsulas de 100 mg de progesterona.

Término preferido	Estradiol 1 mg / Progesterona 100 mg (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilidad en mamas	43 (10.4)	1 (0.7)
Cefalea	14 (3.4)	1 (0.7)
Hemorragia vaginal	14 (3.4)	0
Descarga vaginal	14 (3.4)	1 (0.7)
Dolor pélvico	13 (3.1)	0

Interacciones:

Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg.

Interacciones metabólicas

Efectos de otras drogas sobre los estrógenos y las progestinas

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos y las progestinas se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos de estrógeno y progestina. Los inductores de CYP3A4, como las preparaciones de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestinas, lo que posiblemente resulte en una disminución de los efectos terapéuticos y / o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambas, y pueden provocar efectos secundarios.

Vía de administración: Oral

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El uso de estrógeno, solo o en combinación con un progestágeno, debe limitarse a la más baja dosis efectiva disponible y durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos individuales de la mujer. Las mujeres posmenopáusicas deben reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

Tomar una sola cápsula de Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg, por vía oral cada noche con comida.

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 sin fines de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta que el estudio allegado (REPLENISH) muestra un perfil de seguridad y eficacia similar en las combinaciones con las concentraciones 1 y 100 y 0,5 y 100 mg respectivamente de estradiol y progesterona, la Sala considera que se debe justificar la concentración propuesta teniendo en cuenta conveniencia de utilizar la menor dosis efectiva posible.

3.1.5.2. MEBEMINT® TABLETAS

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

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014475 emitido mediante Acta No. 23 del 2019 numeral 3.1.5.5, en el sentido de justificar la formulación como tableta gastroresistente, 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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Íleo paralítico.

No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Mucoviscidosis. Porfiria.

Niños menores de 10 años

Precauciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.5.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

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.

3.1.5.3. ENZALIX®

Expediente : 20179084
Radicado : 20201071180
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Laboratorios La Sante S.A

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprc).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-crpc) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (tdp), en estadio funcional ecog 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico psadt 10 meses.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas. Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar Enzalutamide Capsulas a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes que incluyen, entre otros, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo.

Además, el riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que disminuyen el umbral de convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan convulsiones debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido informes raros de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) en pacientes que reciben cápsulas de enzalutamida. El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). Se recomienda la interrupción de las cápsulas de enzalutamida en pacientes que desarrollan PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos.

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y puede conducir a la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes al iniciar el tratamiento con enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si los ajustes de dosis no pueden realizarse fácilmente en función de la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta con warfarina y anticoagulantes similares a la cumarina. Si la cápsula de enzalutamida se administra conjuntamente con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se debe realizar un monitoreo adicional de la Relación Internacional Normalizada (INR).

Insuficiencia renal

Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se ha estudiado enzalutamida en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la vida media de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionada con una mayor distribución de tejido. La relevancia clínica de esta observación sigue siendo desconocida. Sin embargo, se anticipa un tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo para el inicio y la disminución de la inducción enzimática, pueden aumentar.

Enfermedad cardiovascular reciente

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de fase 3 excluyeron pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) III o IV, excepto si la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta si se prescribe la cápsula de enzalutamida en estos pacientes.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluido el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar las cápsulas de enzalutamida.

Usar con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de Enzalutamide Capsulas con quimioterapia citotóxica. La administración conjunta de enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso; sin embargo, no puede excluirse un aumento en la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

Excipientes

Enzalutamide Capsulas contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones hipersensibles

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas que incluyen, entre otros, edema de lengua, edema de labios y edema faríngeo con enzalutamida.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ÓRGANOS SISTEMAS	O	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Poco frecuente	Leucopenia, neutropenia
		No conocida*	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune		No conocida*	Edema de la lengua, edema de labios, edema faringeo.
Trastornos psiquiátricos		Frecuente	Ansiedad
		Poco frecuente	Alucinaciones visuales
		Muy frecuente	Cefalea
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de las piernas inquietas
		Poco frecuente	Trastorno cognitivo, convulsiones
		No conocida*	Síndrome de encefalopatía reversible posterior
			Prolongación del QT
Trastornos cardíacos		No conocida*	
Trastornos vasculares		Muy frecuente	Sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales		No conocida*	Náuseas, vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Piel seca, prurito
		No conocida*	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Frecuente	Fracturas**
		No conocida*	Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del sistema reproductivo y de mama		Frecuente	Ginecomastia
Trastornos generales y del sitio de administración		Muy frecuente	Astenia, adinamia
Lesiones, envenenamiento y procedimientos complicaciones		Frecuente	Caídas
*Reportes espontáneos de la experiencia post-comercialización			
**Incluye todas las fracturas con la excepción de fracturas patológicas			

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten las exposiciones a enzalutamida Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 juega un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del gemfibrozil inhibidor potente de CYP2C8 (600 mg dos veces al día) a sujetos masculinos sanos, el AUC de enzalutamida

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





aumentó en un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 77% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 19%. Los inhibidores fuertes (p. Ej., Gemfibrozilo) del CYP2C8 deben evitarse o usarse con precaución durante el tratamiento con enzalutamida. Si los pacientes deben ser administrados conjuntamente con un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 juega un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida. Tras la administración oral del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el AUC de enzalutamida aumentó en un 41% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no se modificó. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 27%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no volvió a cambiar. No es necesario ajustar la dosis cuando Enzalutamide Capsule se administra conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.

Inductores CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral de CYP2C8 moderado y rifampicina inductora potente de CYP3A4 (600 mg una vez al día) a sujetos masculinos sanos, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneció sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando la cápsula de Enzalutamida se administra conjuntamente con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos.
Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera la interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a un efecto clínico perdido o reducido. También existe el riesgo de una mayor formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden inducirse incluyen CYP3A en el hígado y el intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'- difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs – glucurónido enzimas conjugadas). La proteína de transporte P-gp también puede ser inducida, y probablemente también otros transportadores, p. proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios in vivo han demostrado que la enzalutamida es un inductor fuerte de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración conjunta de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP en pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución del 86% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 56% en el AUC de S-warfarina (Sustrato de CYP2C9) y una disminución del 70% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19).

UGT1A1 puede haber sido inducido también. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, la cápsula de enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg / m² por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó en un 12% [relación media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767, 1,02)] mientras que la C_{máx} disminuyó en un 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan mediante el metabolismo o el transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y los ajustes de dosis no se realizan fácilmente en función de la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben evitarse o usarse con precaución. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Los grupos de medicamentos que pueden verse afectados incluyen, entre otros:

- Analgésicos (por ejemplo, fentanilo, tramadol).
- Antibióticos (por ejemplo claritromicina, doxicilina)
- Agentes anticancerígenos (por ejemplo cabazitaxel)
- Anticoagulantes (por ejemplo, acenocumarol, warfarina).
- Antiepilépticos (por ejemplo carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valpróico)
- Betabloqueantes (por ejemplo bisoprolol, propanolol)
- Bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo diltiazem, felodipina, nifedipina, nifedipina, varapamilo)
- Glucósidos cardiacos (por ejemplo digoxina)
- Corticosteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisolona)
- Antivirales contra el VIH (por ejemplo indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (por ejemplo, diazepam, midazolam, zolpidem).
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (por ejemplo atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (por ejemplo levotiroxina)

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: 160 mg en una sola dosis.

Grupo Etario: Hombres

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 sin fines de registro sanitario

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.

3.1.5.4. XTANDI 80 MG TABLETAS

Expediente : 20178073

Radicado : 20201054626

Fecha : 09/03/2020

Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión (. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI.

El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia. Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\,000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico.

Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho;

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Interacciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multirresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]).

Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P.

El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1 Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054626

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201054626

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.

3.1.5.5. XTANDI® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20178076
Radicado : 20201054672
Fecha : 09/03/2020
Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI. El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la Warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal: Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave: Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática

Enfermedad cardiovascular reciente: Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia.

Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida

Lista tabulada de las reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo; angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión: En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas. En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses. El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica; En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multiresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]). Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 40 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054672
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201054672

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.

3.1.5.6. QUTENZA®

Expediente : 20178310
Radicado : 20201058922
Fecha : 13/03/2020

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Indicaciones:

Qutenza® está indicado para el tratamiento de dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento del dolor.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina. En pacientes que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si aparece ardor en ojos, piel o vías respiratorias, la persona afectada se debe apartar de Qutenza®. Los ojos o las mucosas se lavarán o aclararán con agua. Si aparece disnea, se facilitará la asistencia médica adecuada.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial ($< 8,0$ mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza®. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales (por ej.: opioides de acción corta).

Puede que los pacientes que reciben dosis altas de opioides no respondan a opioides orales indicados, cuando se utilizan para el dolor agudo experimentado durante el tratamiento con Qutenza® y/o después de su aplicación. Antes de comenzar el tratamiento con Qutenza®, se revisarán de manera exhaustiva los antecedentes del paciente y se dispondrá una estrategia alternativa para reducir el dolor en aquellos pacientes que se sospeche puedan presentar una elevada tolerancia a los opioides.

Gel limpiador

El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Acta No. 12 de 2020 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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ardor, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior a la observada en el grupo de control y en más de un paciente en los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con neuralgia postherpética (PHN), neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-PN) y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDN), clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sensación de ardor
Poco frecuentes	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en las extremidades, Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación
Frecuentes	Prurito en la zona de aplicación, pápulas en la zona de aplicación, vesículas en la zona de aplicación, edema en la zona de aplicación, hinchazón en la zona de aplicación, sequedad en la zona aplicación, edema periférico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes	Urticaria en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, hiperestesia en la zona de aplicación, inflamación en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, hematoma en la zona de aplicación
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Presión arterial elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Quemaduras de segundo grado, exposición accidental (incluidos dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas fueron transitorias, normalmente de intensidad leve a moderada, y se resolvieron espontáneamente. En ensayos controlados, la tasa de abandono debida a reacciones adversas fue del 2 % en los pacientes tratados con Qutenza® y del 0,9 % en los tratados con el producto control.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias en la detección térmica (1°C a 2°C) y en la sensibilidad profunda en el lugar de aplicación de Qutenza® en ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, debido a que se ha demostrado que la absorción sistémica de Qutenza® es escasa y transitoria.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días (ver también la sección 5.1); sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron pretratamiento con lidocaína tópica (4%), lidocaína (2,5%)/prilocaína (2,5%) tópica o con 50 mg de tramadol vía oral. Los anestésicos tópicos se debe eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento
Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar. Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada. Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar calcetines elásticos o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058922
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058922

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.

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. ECLAMP

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevención de preeclampsia

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

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

Precauciones y advertencias:

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

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

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

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

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

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

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

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

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

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

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

Interacciones:

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

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

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

Vía de administración: Oral

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: 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.

3.1.6.2 TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

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

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Tipo RAM: vómitos
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

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

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)
Cantidad: 40
Unidad de medida: mg
Cada: 1
Unidad de tiempo: Única

Condición de venta:

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

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

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

3.1.6.3. LIDOCAÍNA HIDROCORTISONA UNGÜENTO

Expediente : 20139622
Radicado : 20201010688
Fecha : 21/01/2020
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S.

Composición:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Cada 100 g de ungüento contiene 5 g de Lidocaina + 0.28 g Hidrocortisona Acetato equivalente a 0.25 g de Hidrocortisona Base

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Manejo sintomático de hemorroides, fisuras, fístulas anales, proctitis y eccema anorectal, o cualquier trastorno anorectal similar

Contraindicaciones:

No debe aplicarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos y/o excipientes de la formulación.

Ya que el medicamento contiene hidrocortisona, no se debe usar en presencia de heridas abiertas ya que puede haber efectos sistémicos

Precauciones y advertencias:

No usar el tratamiento por mucho tiempo ni a dosis elevadas, no usar como tratamiento para infecciones micóticas, Se debe tener especial cuidado en pacientes tratados con antiarritmicos clase III, ya que puede haber efectos aditivos a nivel cardiaco entre estos agentes con la lidocaína.

Interrumpir el tratamiento si se llega a presentar sangrado o irritación rectal.

Ya que el medicamento contiene lidocaína, puede producir sensibilización, se recomienda no usar este producto por más de 15 días.

Embarazo y lactancia:

A lo largo de la comercialización de los productos con esta composición, no se ha evidenciado que el feto pueda sufrir algún tipo de riesgo durante la administración de este medicamento, a dosis terapéuticas.

A dosis elevadas, aplicaciones recurrentes y por tiempos fuera de los recomendados, el medicamento puede alcanzar niveles en sangre, en el caso de la lidocaína, la cual es clasificación B en el embarazo según la FDA, atraviesa la placenta y puede tener efectos tóxicos en el feto.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Ambos activos tienen niveles de excreción en la leche materna, sin embargo, a dosis terapéuticas es poco probable que esto pase y los niños se puedan ver afectados.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, la aparición de eventos adversos corresponde a factores idiosincráticos del paciente, de igual forma el riesgo de estos aumenta con el tiempo del tratamiento. Mientras que el paciente use Lidocaína Hidrocortisona Ungüento se pueden presentar las siguientes reacciones:

- Generales: Reacción alérgica típica: Enrojecimiento, prurito y picazón.
- Dermatológicas: Atrofia de la piel, telangiectasia, estrías, dermatitis, enrojecimiento, prurito, picazón, erupción cutánea, inflamación.
- Endocrinas: Efecto rebote, dependencia a esteroides, retraso del proceso de cicatrización.
- Raras: < de 1 en 1000 en todo el tiempo de comercialización en Noruega, En Suecia se reportan posible dificultad respiratoria y desmayos.

Interacciones:

Debido a que su acción es local, el riesgo de interacciones es muy bajo, sin embargo, en tratamientos prolongados y con dosis elevadas puede haber posibles interacciones en pacientes que son tratados al mismo tiempo con otro tipo de anestésicos locales, o con antiarrítmicos clase III.

Vía de administración: Rectal

Dosificación y Grupo etario:

Se debe aplicar según criterio médico, sin embargo, es importante no sobrepasar las 4 aplicaciones al día (4 gramos en 24 horas)

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 sin fines de registro sanitario

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias lo siguiente de acuerdo a lo establecido en el comunicado no 3000-11469-17 del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos:

“El uso sistémico y tópico de corticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central”

Así mismo, la Sala considera que el interesado se debe ajustar a lo conceptuado en el Acta No. 49 de 2012 SEMPB “el número de aplicadores o cánulas debe ser acorde a la dosificación del producto”.

3.1.6.4. EPAPURE

Expediente : 20173208
Radicado : 20191231759 / 20201034715 / 20201058307
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 1 g de Icosapentanoato de etilo

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones

Como complemento de la terapia con estatinas máximamente tolerada para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización en pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos (TG) (≥ 150 mg / dL) y

- Enfermedad cardiovascular establecida
- Diabetes mellitus y 2 o mas factores de riesgo adicionales para enfermedad cardiovascular

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con mayor riesgo a fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes mas un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o mas horas en 127 (3%) pacientes tratados con icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces

EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y/o mariscos sobre el potencia de reacciones alérgicas a epapure y les aconsejara que suspendan epapure y busquen atención medica si se produce alguna reacción.

Sangrado

Epapure se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados ardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 4040 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antotrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Embarazo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales.

Se desconoce el riesgo estimado de efectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU, el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4 % y 15-20 % respectivamente.

Lactancia

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de epapure de la madre y cualquier posible efecto adverso de epapure sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alaninaaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con epapure.

Reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en ensayos clínicos

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

Ensayo de resultados cardiovasculares

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 4% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo con base en datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación casual a la exposición a drogas

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades

Interacciones

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticoagulantes y antiplaquetarios

Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben epapure y anticoagulantes concomitantes y/o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

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

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

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco-fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S-warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

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

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario

Antes de iniciar epapure

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda. Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir epapure, que debe continuar durante el tratamiento con epapure.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración sin fines de registro sanitario
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora no acepta la indicación:

Como complemento de la terapia con estatinas máximamente tolerada para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización en pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos (TG) (≥ 150 mg / dL) y

- Enfermedad cardiovascular establecida
- Diabetes mellitus y 2 o mas factores de riesgo adicionales para enfermedad cardiovascular

Teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

La Sala considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción DE RIESGO cardiovascular no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

3.1.6.5. RIXAM® ACIDO TRANEXÁMICO 650MG

Expediente : 20178272
Radicado : 20201058480
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda

Composición: Cada comprimido contiene 650 mg de Ácido tranexámico

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Indicado en mujeres para el tratamiento del sangrado menstrual abundante cíclico (menorragia)

Contraindicaciones:

No tome Rixam 650 si:

- Presenta o ha presentado reacciones de hipersensibilidad a Ácido Tranexámico o a alguno de los demás excipientes de este medicamento
- Usa anticoncepción hormonal combinada

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si sabe que tiene alguna de las siguientes condiciones:
- Enfermedad tromboembólica activa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis cerebral)
- Antecedentes de trombosis o tromboembolismo, incluida la vena retiniana u oclusión arterial
- Riesgo intrínseco de trombosis o tromboembolismo (por ejemplo, enfermedad valvular trombogénica, enfermedad trombogénica por ritmo cardíaco o hipercoagulopatía)
- El Ácido tranexámico no está indicado para uso en mujeres embarazadas
- El Ácido tranexámico debe usarse durante la lactancia solo si es claramente necesario

Precauciones y advertencias:

- La combinación con anticonceptivos hormonales incrementa el riesgo de tromboembolismo, así como de trombosis arterial. Puede producirse Stroke e infarto de miocardio
- Se debe tener especial cuidado en mujer que a su vez son obesas o fuman especialmente en fumadoras mayores de 35 años
- Rixam 650 no está indicado en pacientes que reciben concentrados de factor IX o concentrados de coagulantes anti-inhibidores
- Especial cuidado se debe de tomar en mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman ácido holo-trans-retinoico para la inducción de remisión ya que puede existir una exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico
- Se ha informado oclusión venosa y arterial retiniana en pacientes que usan Ácido tranexámico. Debe consultar a su médico de forma inmediata en caso de síntomas visuales y oculares. En el caso de tales síntomas, debe suspender el tratamiento inmediatamente y ser remitidos a un oftalmólogo para una evaluación oftalmológica completa, incluido el examen retiniano con dilatación, para excluir la posibilidad de oclusión venosa o arterial retiniana
- Se han informado casos de reacción alérgica grave que puede manifestarse con falta de aire (disnea), estrechamiento de la garganta y enrojecimiento facial y que requiere tratamiento médico de emergencia
- El uso de Ácido tranexámico en mujeres con hemorragia subaracnoidea puede causar edema cerebral e infarto cerebral
- Se ha informado casos de conjuntivitis leñosa en pacientes que toman Ácido tranexámico, la cual se ha resuelto con la suspensión del tratamiento

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos son dolor de cabeza, signos y síntomas nasales, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor en las articulaciones, calambres musculares, migraña, anemia y fatiga.

Luego de la comercialización se han informado los siguientes efectos adversos en pacientes que recibieron Ácido tranexámico para diversas indicaciones: Náuseas, vómitos y diarrea, reacciones alérgicas de la piel, Shock anafiláctico y reacciones anafilácticas. Eventos tromboembólicos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis cerebral, necrosis cortical renal aguda, y obstrucción de la arteria y la vena retinales centrales); los casos han sido asociados con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales combinados. Deterioro de la visión del color y otros trastornos visuales y mareos

Interacciones:

Debido a que Rixam 650 es antifibrinolítico, el uso concomitante de anticonceptivos hormonales pueden exacerbar aún más el riesgo trombótico asociado con los anticonceptivos hormonales de combinación.

Por este motivo, el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados está contraindicado

La terapia concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir la eficacia tanto de Rixam 650 como de activadores de plasminógeno tisular. Por lo tanto, tenga cuidado si está en tratamiento con Rixam 650 y requiere activadores de plasminógeno tisular

No se recomienda el uso de Ácido tranexámico en mujeres que toman concentrados de Factor IX o concentrados de coagulantes antiinhibidores porque puede aumentar el riesgo de trombosis

Se debe tener precaución en mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman ácido holo-trans-retinoico para la inducción de remisión debido a una posible exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico

Insuficiencia renal: Es necesario ajustar la dosis en pacientes con una concentración de creatinina sérica superior a 1,4 mg / dL

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rixam 650		
Creatinina Sérica (mg/dL)	Ajuste de Dosis	Dosis diaria Total
Cr entre 1.4 y $\leq$ 2.8	1300 mg (2 comprimidos de 650 mg) dos veces al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	2600 mg
Cr entre 2.8 y $\leq$ 5.7	1300 mg (2 comprimidos de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	1300 mg
Cr de 5.7	650 mg (1 comprimido de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	650 mg

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del Ácido tranexámico. Debido a que solo una pequeña fracción del fármaco se metaboliza, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Uso geriátrico: Rixam 650 está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para ser utilizado por mujeres posmenopáusicas

Población pediátrica: Rixam 650 está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para su uso en niñas antes de la menarca.

Basado en un estudio farmacocinético en 20 mujeres adolescentes, de 12 a 16 años de edad, no es necesario ajustar la dosis en la población adolescente

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Rixam 650 en mujeres con función renal normal es de dos comprimidos de 650 mg tomados por vía oral, tres veces al día (3900 mg/ día) durante un máximo de 5 días durante la menstruación mensual

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 No. 20201058480
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201058480

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera el interesado debe allegar un estudio de bioequivalencia (in vitro o in vivo) con el producto con el cual se realizaron los estudios clínicos de esta nueva concentración en la indicación solicitada (LYSTEDA).

Adicionalmente, la Sala considera que se indique cuál es la información para prescribir ya que no se encuentra claramente identificada en el documento.

**3.1.6.6. PERAMPANEL 6 MG
PERAMPANEL 8 MG**

Expediente : 20169109
Radicado : 20191172528
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel
- Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.

Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes: Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial: Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día. Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tónicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tónicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentándola en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis: Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} \geq 50$ mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. MARTESIA® 75 mg

Expediente : 20015001
Radicado : 20191129769
Fecha : 7/9/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA
Fabricante : Roemmers S.A. / Mega Labs S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

3.1.7.2. BICAHET® 50 mg

Expediente : 20070220
Radicado : 20191188085
Fecha : 25/09/2019
Interesado : Hetero Labs Limited
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit VI

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Bicalutamida (Forma-H1) 50 mg

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia y de los estudios de bioexención para el producto Bicalutamida 150 mg.

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

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 en formato Word.**
2. **Justificar por qué se realizó el estudio de bioequivalencia in vivo con la dosis de 50 mg, teniendo en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 contempla unas condiciones puntuales para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, entre estas realizar el estudio in vivo para al menos una de las concentraciones de la formulación. la concentración estudiada suele ser la mayor, a menos que se elija una menor, por razones de seguridad y el IFA sea altamente soluble y muestre una farmacocinética lineal (numeral 10.3.2.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
3. **Allegar el estudio de bioequivalencia para el producto BICALUTAMIDA (FORMA-H1) 150 mg, de acuerdo con los lineamientos de la resolución 1124 de 2016. El estudio in vitro allegado (folios 728-777) para soportar la bioexención no aplica dado que corresponde a perfiles de disolución para BICALUTAMIDA 50 MG.**
4. **Allegar certificación que demuestre 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).**
5. **Aclarar cuál es el Fabricante del Producto BICALUTAMIDA (FORMA-H1) 50 mg, dado que se evidencia inconsistencia en la información allegada, teniendo en cuenta que en el formato de presentación de información se informó que el Fabricante del producto corresponde a HETERO LABS LIMITED-UNIT VI, TSCIIC, FORMULATION SEZ con dirección: Sy. No.410 & 411 POLLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL MAHABOBNAGAR-DISTRICT, TELANGANA, PIN-509301, INDIA. Sin embargo, el Fabricante de producto con el que se realizó el estudio de bioequivalencia corresponde a HETERO LABS LIMITED-UNIT VI, APIIC PHARMA SEZ UNIT-I, Survey No. 410, 411, Part of 458 Pollepally Village, Jadcherla Mandal,**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mahaboob Nagar, Andra Pradesh, India, Pin Code-509301, según reposa en el certificado de análisis del producto (folio 772). Tenga en cuenta que el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016 indica que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los productos deben ser fabricados siguiendo las normas de BPM. Se deben presentar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad del producto multifuente.

6. Allegar certificado de BPM del Fabricante con el cual se realizó el estudio de Bioequivalencia del producto BICALUTAMIDA (FORMA-H1) 50 mg.
7. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto BICALUTAMIDA (FORMA-H1) 50 mg e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
8. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio del producto BICALUTAMIDA (FORMA-H1) 50 mg 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.
9. Dado que el interesado manifiesta que el producto es comercializado en Europa, Colombia y Chile, allegar CVL o CPP proveniente de las autoridades regulatorias de los países mencionados, que demuestre que los productos Bicalutamida 50 mg Tabletas y Bicalutamida 150 mg Tabletas están comercializados allí.
10. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
11. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).

3.1.7.3. LETROLE®

Expediente : 20065665
Radicado : 20191182739

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 18/09/2019
Interesado : Hetero Labs Limited
Fabricante : Hetero Labs Limited-Unit VI

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Letrozol 2,5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. **Allegar los consentimientos firmados por los participantes y los resultados del centro que realizo los paraclínicos por cuanto los allegados son transcripción de LOTUS center of excellence for clinical Research.**
2. **Precisar la fecha de realización de los exámenes preclínicos frente al inicio del estudio, en la documentación allegada preclínicos con fecha de 2009 y el estudio fue realizado en el 2011.**
3. **Cual poliformo del principio activo Letrozol es utilizado para la fabricación del producto multifuente.**
4. **Aclarar el uso del estándar en el desarrollo del estudio en el 2010, por cuanto se evidencia que no estaba vigente para su uso, presenta cumplimiento de la fecha de vencimiento antes de mayo 2008.**
5. **Allegar copia de la aprobación dada al producto test por una agencia sanitaria reconocida por el Invima por cuanto el interesado menciona que se comercializa en Europa.**
6. **Allegar el ensayo completo de precisión intermedia (diferente día/analista) realizada en la validación.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7. **Allegar nuevamente todos los cromatogramas, no es legible la información de los presentados (1400-1406).**
8. **Aclarar por qué presentan información del análisis estadístico en los folios 1535 al 1562, sin evidencia que sean emitidos por el centro responsable, debe allegar copia de la documentación que contiene la información del responsable de la fase correspondiente**

3.1.7.4. MATINAC® 400

Expediente : 20043596
Radicado : 2017074689 / 20181225844/ 20191191714
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 477,88 mg Imatinib Mesilato equivalente a 400 mg de Imatinib

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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la autorización legal del patrocinador del estudio Mega Pharma S.A a Scandinavia Pharma para la presentación del estudio para el trámite que presenta ante el Invima.**
2. **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
3. **Allegar nuevamente los cromatogramas presentados en los folios 1313 a 1317 por cuanto no es legible la información.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Allegar la prueba de selectividad de la validación con sus respectivos cromatogramas (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016)**
5. **Allegar los cromatogramas de la Validación 20% del total de las pruebas realizadas. (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016), se le aclara al interesado que debe presentar todos los cromatogramas obtenidos en la prueba de estabilidad.,**
6. **Allegar certificado de análisis del producto de referencia, en el cual se evidencie la potencia (numeral 7.3.2 de la resolución 1124 de 2016)**
7. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**

3.1.7.5. NEUPRO 2 MG/24H PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20127403
Radicado : 20191212254
Fecha : 29/10/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LTS Lohmann Therapie -Systeme AG

Composición: Cada parche contiene 2 mg de Rotigotina

Forma farmacéutica: Sistema de liberación

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 considera que el interesado debe:

1. **Aclarar el tamaño del lote del producto por cuanto presenta 200 kg, 400 kg y 800 kg, esto de acuerdo al numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar en una tabla comparativa las formulas cualicuantitativas de los productos utilizados en el estudio los cuales fueron identificados como: PR2.1.1 formulación en frio y PR2.2.1 formulación en condición detemperatura**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambiente teniendo en cuenta que son de mismo fabricante, adicional evidenciar la función de los componentes en la fórmula

3. Allegar copia de la documentación original emitida por el centro PAREXEL International GmbH responsable de la etapa clínica, por cuanto la información que allega el interesado es realizada por UBC.
4. Allegar la información de los paraclínicos emitido por el laboratorio que los realizó por cuanto los presentados son de UBC quien no tiene aprobación para su realización y emisión de resultados.
5. Allegar el consentimiento informado de los participantes en el estudio.
6. Allega revidencia de la póliza de seguro que tuvieron los voluntarios.
7. Allegar nuevamente los cromatogramas presentados en los folios 3577-3578 y 3681 - 3711, por cuanto la información de los presentados no es legible.
8. Allegar la prueba de estabilidad con el soporte analítico (cromatogramas) de la muestras de los voluntarios, que cubra el periodo transcurrido desde la toma de la muestras al voluntario hasta el momento del análisis.
9. Allegar copia de los documentos originales de la validación y técnica analítica realizada por el centro responsable, adicional allegar con su traducción a inglés.
10. Aclarar la inconsistencia en la información del API y el estándar interno presentada en inglés frente a la presentada en el documento en Alemán, adicional no corresponde la información analítica (folio 3598 - 3608) documento MOP_JA010.

Tenga en cuenta que los centros responsables de cada etapa del estudio, son responsables de emitir la información bajo su responsabilidad, el interesado debe allegar copia de la misma al Invima, aun cuando presente traducción de los documentos

3.1.7.6. VALCOTE ER 500 MG

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20119257
Radicado : 20191198451
Fecha : 09/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbott Laboratorios Do Brasil Ltda.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 538,1 mg de Divalproato Sódico equivalente a 500 mg de Ácido Valproico

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 considera que el interesado debe:

1. **Allegar el estudio in vivo con comidas de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4.3.2. del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Para el estudio en ayuno allegado, justificar las razones por las cuales los parámetros farmacocinéticos están por fuera del rango de aceptación de 90-111.11%, toda vez que el principio activo es de estrecho margen terapéutico (numeral 7.7 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
3. **Aclarar cuál fue el medicamento de referencia utilizado, toda vez que en el folio 746 se indica que es el producto fabricado en la planta de Puerto Rico, sin embargo, en los folios 5, 9 y 74 se indica que corresponde al producto fabricado en la planta de México. En caso de corresponder a la planta de Puerto Rico, allegar el CVL emitido por una agencia del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 para esa planta.**
4. **Aclarar y justificar por qué el estudio se realizó con un producto test de un lote de tamaño menor de 100.000 unidades (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
5. **Indique el fabricante del ingrediente farmacéutico activo (API) del producto que se usó como comparador o referencia.**
6. **Indique en qué países se encuentra aprobado el producto fabricado en la Planta de México con el “nuevo ingrediente farmacéutico activo”.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7. Aclare la forma farmacéutica del producto test, toda vez que en algunos folios se indica tabletas (por ejemplo folios 36 y 37) y en otros se indica tabletas de liberación prolongada (por ejemplo folio 8).
8. Allegue los resultados del análisis de varianza (ANOVA).

3.1.7.7. RYTMONORM 150 MG TABLETAS

Expediente : 45820
Radicado : 20191201050
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Propafenona Clorhidrato

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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el estudio in vivo del biolote (lote 57283MC) fabricado por AbbVie, Alemania, con el cual se comparó el producto fabricado por Abbott de México.
2. Indique si adicional al cambio de planta, han realizado cambios que puedan afectar la farmacocinética del producto.
3. Aclarar la inconsistencia en los tiempos establecidos en las tablas 6.6.1. y 6.6.2 (folio 286).
4. Allegar los perfiles de disolución para dos lotes adicionales.
5. Se recuerda que la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología entre la planta de Alemania y la Planta de México, serán evaluados por el grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

3.1.7.8. PREGABALINA 75 MG CAPSULAS

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Expediente : 20171439
Radicado : 20191206386
Fecha : 21/10/2019
Interesado : Exeltis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución allegados para el producto Pregabalina 75mg cápsulas duras, fabricado por Laboratorios Liconsa S.A., España, frente al producto de la referencia Lyrica 75mg (Pregabalina 75mg cápsulas duras) fabricado por Pfizer.

3.1.7.9. PREGABALINA 150 MG CAPSULAS

Expediente : 20171515
Radicado : 20191207422
Fecha : 22/10/2019
Interesado : Exeltis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina

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 vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución allegados para el producto Pregabalina 150 mg cápsulas duras, fabricado

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por Laboratorios Liconsa S.A., España, frente al producto de la referencia Lyrica 150mg (Pregabalina 150 mg cápsulas duras) fabricado por Pfizer.

3.1.7.10. LINFACE TABLETAS

Expediente : 19943063
Radicado : 20191216772
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Laboratios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 35 mcg de Etinil Estradiol + 2 mg de Ciproterona Acetato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

1. Allegar el estudio in vivo para el producto de la referencia conforme a los lineamientos de la Resolución 1124 de 2016.
2. Indicar el radicado mediante el cual se radicó el protocolo de bioequivalencia, toda vez que indica que se presentaría en el mes de diciembre pero una vez revisada la base de datos de bioequivalencia, no se evidencia dicha radicación.

3.1.7.11. OXCARBAZEPINA 600mg

Expediente : 20007957
Radicado : 20191216342
Fecha : 01/11/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Oxcarbazepina

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 en formato Word.
2. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado y/o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que el centro CIDEIM no está autorizado para la realización de estudios de bioequivalencia de acuerdo con la circular 100-0428-17, publicada en el micrositio de bioequivalencia de la página web de Invima.
3. Allegar información bibliográfica empleada para estimar el tamaño de la muestra del estudio de bioequivalencia realizado. Así mismo aclare el CV intrasujeto reportado en estudios previos y que empleó como referencia para el cálculo muestral.
4. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, (Resolución 1124 de 2016). Así mismo aclarar si el lote sobre el cual se realizó el estudio, es representativo del lote industrial o si se trata de un lote piloto.
5. Allegar certificado de calidad del estándar frente al cual se realizó la prueba de potencia (valoración del principio activo) de los productos test y de referencia.
6. Allegar fórmula cualicuantitativa con la cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia. Así mismo, considerando que los estudios fueron realizados en el año 2008, 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 (Numeral 7.8 del Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar Cromatogramas de los sujetos que participaron en el estudio (mínimo 20%).
8. Allegar protocolo de la validación del método bioanalítico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. Justificar el uso de la dosis de 1200 mg de Oxcarbazepina empleada en la realización del estudio, teniendo en cuenta que en guías internacionales se proponen dosis de 600 mg como la dosis máxima para administración de los voluntarios del estudio.
10. Aclarar el porcentaje de interferencias presentes en el desarrollo de la validación (parámetro de selectividad). Tenga en cuenta que estas interferencias no debe ser menor al 20% del límite bajo de cuantificación.
11. Allegar evaluación del parámetro de Carry over en la validación del método bioanalítico.
12. Aclarar la evaluación del parámetro de límite de cuantificación, teniendo en cuenta que este valor debe ser cuantificado confiablemente con exactitud y precisión. La información presentada no es clara y no se evidencia la curva de calibración empleada para la evaluación de este parámetro (Numeral 7.5 Resolución 1124 de 2016).
13. Allegar la evaluación del parámetro de precisión intra ensayo. Dado que se evidenció que este no fue evaluado para un mínimo de 5 muestras por nivel de concentración. Así mismo la precisión intraensayo debe ser evaluada en al menos tres corridas para al menos dos días diferentes.(Numeral 7.5 Resolución 1124 de 2016)
14. Allegar la evaluación del parámetro de exactitud intra ensayo. Dado que se evidenció que este no fue evaluado para un mínimo de 5 muestras por nivel de concentración. Así mismo la exactitud intraensayo debe ser evaluada en al menos tres corridas para al menos dos días diferentes. Tenga en cuenta que la concentración promedio debe estar dentro del 15% del valor nominal para las muestras QC, excepto para el LLOQ el cual debe estar dentro del 20% (Numeral 7.5 Resolución 1124 de 2016).
15. Allegar la confirmación de la precisión y exactitud del método en el análisis de las muestras de los sujetos. Tenga en cuenta que esto debe hacerse por reanálisis de las muestras en un día diferente (Incurred sample reanalysis ISR) en una corrida analítica diferente. Numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.
16. Allegar soportes que evidencien de que las muestras provenientes de un sujeto en todos los períodos hayan sido analizadas en la misma serie de análisis. Numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.
17. Aclarar si se presentó reanálisis, reinyección y reintegración de las muestras de los sujetos. Tenga en cuenta que esta debe estar definido en el protocolo del estudio. Numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.
18. Justificar por qué no se evaluó el parámetro de integridad de la dilución en la validación del método bioanalítico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



19. Aclarar la evaluación del parámetro de estabilidad en el automuestreador, dado que de acuerdo con lo reportado en el folio 1207 se evidencia diferencia significativa en la concentración de 1,0 µg/mL.
20. Justificar la variabilidad de los resultados obtenidos en la determinación del parámetro de estabilidad a largo plazo y ciclos de congelación-descongelación. Lo anterior dado que en los folios 1208 y 1209 se evidencia que existen diferencias significativas entre las medias de las muestras sometidas a -70°C durante periodos independientes de tiempo de 48 horas, 96 horas, 12 días, un mes, dos meses y tres meses. Así mismo no se concluye en la validación (folio 1211) que el método bioanalítico cumpla con el parámetro de estabilidad. Adicionalmente, no se evidencia la concentración calculada respecto a la concentración nominal, luego de la estabilidad a largo plazo, tampoco se evidencia la curva de calibración empleada para la evaluación de este parámetro. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser analizadas frente a una curva de calibración obtenida de estándares de calibración recién agregados y las concentraciones obtenidas son comparadas a la concentración nominal. El promedio de la concentración de cada nivel debe estar dentro del 15% de la concentración nominal.
21. Allegar los soportes cromatográficos de la validación (mínimo 20%).
22. Allegar la póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.

3.1.7.12. BUPRION® 150MG

Expediente : 20172302
Radicado : 20191218954
Fecha : 07/11/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Laboratorios Europharma Ltda

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de bupropion

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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 en formato Word.
2. Aclarar si el trámite solicitado corresponde al expediente 20058938 (Renovación de registro sanitario) ó si es asociado a un nuevo trámite de registro sanitario de un nuevo producto.
3. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto CLORHIDRATO DE BUPROPIONA 150 mg Tableta de liberación prolongada e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Justificar por qué la fórmula cualicuantitativa del estudio de bioequivalencia (allegada en el formato de presentación de la información) es diferente a la fórmula aprobada en el registro sanitario otorgado al producto mediante resolución 2014021878 del 16 de Julio de 2014 para el producto con expediente 20058938. Tenga en cuenta que el producto de prueba debe ser igual producto farmacéutico que se presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
5. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
6. Allegar evaluación del parámetro Carry over para la validación del método bioanalítico.
7. Allegar la evaluación del parámetro de exactitud y precisión inter e intra ensayo para el LLOQ (Límite inferior de cuantificación) es decir para una concentración nominal de 1 ng/mL.
8. Allegar la evaluación del parámetro efecto matriz para la validación de método bioanalítico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).

3.1.7.13. SYNTHROID® 137 MCG

Expediente : 20027722
Radicado : 20191033968 / 20191093110 / 20191244917
Fecha : 26/02/2019 // 17/05/2019 // 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 137µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013669 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.15., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 137 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.14. SYNTHROID® 175 MCG

Expediente : 20031721
Radicado : 20191033951 / 20191093083 / 20191244869
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 175µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013667 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.16., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 175µg/ Tabletas para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda. Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.15. SYNTHROID® 200 MCG

Expediente : 20031838
Radicado : 20191033962 / 20191093070 / 20191244876
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 200µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013668 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.17, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.17., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 200µg/ Tabletetas para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.16. SYNTHROID® 25 MCG

Expediente : 19930427
Radicado : 20191057213 / 20191093077 / 20191244883
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014312 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.18, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.18., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 25 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajuja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

3.1.7.17. SYNTHROID® 50 MCG

Expediente : 19930428
Radicado : 20191057218 / 20191093097 / 20191244891
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014313 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.19, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.19., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 50 µg/ Tabletetas para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajuja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico .

3.1.7.18. SYNTHROID® 88 MCG

Expediente : 19930430
Radicado : 20191057199 / 20191093104 / 20191244894
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 88 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014311 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.21, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.21., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 88 µg/ Tabletetas para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.19. SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS

Expediente : 19930429
Radicado : 20191057238 / 20191093109 / 20191222052
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Lafranco S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 75 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011340 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.20, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.1.7.20., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 75 µg/ Tabletas para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.20. SYNTHROID 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19930431
Radicado : 20191057230 / 20191093086 / 20191245950 / 20201071194
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 100 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 202002129 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.22, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.22., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 100 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.21. SYNTHROID 112 MCG TABLETAS

Expediente : 19930432
Radicado : 20191057224 / 20191093090 / 20191244907
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición Cada tableta contiene 112 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014314 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.23, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.23., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 112 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.22. SYNTHROID 125 MCG TABLETAS

Expediente : 19930433

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191057244 / 20191093098 / 20191245958 / 20201071197
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 125 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002130 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.24, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.24., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 125 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajaja Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.23. SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS

Expediente : 19930434
Radicado : 20191058445 / 20191093103 / 20191222055 / 20191245946
Fecha : 11/12/2019
Interesado : Lafranco S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 150 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011341 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.25, 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.25., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Synthroid 150 µg/ Tableta para adición de nuevo fabricante con domicilio en Irlanda Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

En la información allegada expresa el tamaño de lote 111000 tabletas para el producto test, lo cual no corresponde con la manifestación del interesado que las condiciones de fabricación son la misma para los dos sitios de manufactura, por cuanto el tamaño de lote del fabricante aprobado (ubicado en Yajuya Puerto Rico) es de 2.000.000 tabletas, no dando cumplimiento a mantener las mismas condiciones. A lo anterior implicaría la necesidad de cumplir otros requerimientos de conformidad a la guía de la OMS para modificaciones post aprobación, numeral 10.5 de la citada resolución.

Adicional la respuesta anterior ha sido emitida por Laboratorio Abbott Brasil, indicando ser responsable de los perfiles de disolución, que al ser confrontada con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la información allegada en el estudio, no hay evidencia de la participación de dicho laboratorio.

Finalmente frente a la solicitud presentada por el interesado se evidencia estar incompleta por cuanto manifiesta puntualmente la adición del fabricante AbbVie Ireland NL B.V. País: Irlanda., entendiéndose como único responsable del proceso de fabricación del producto terminado, lo cual no es así, porque hay participación en el proceso de fabricación del producto terminado, de una planta ubicada en Barceloneta Puerto Rico.

3.1.7.24. SYNTHROID® 137 MCG

Expediente : 20027722
Radicado : 20191251485
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 137 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbVie.
2. Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.
3. Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079., Tenga en cuenta que información

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe corresponder a los productos utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución..

4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al numero de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la informacion presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la informacion allegada en los perfiles realizados.**
8. **De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.**
9. **Aclarar por qué presenta los mismos perfiles de disolución presentados en el radicado 20191033968 figurando como responsable de la etapa analítica Abbott Laboratories de Mexico, en ciudad de Mexico pero en el radicado 20191251485 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Labotarories USA , chicago**
10. **Los coeficientes de variación para el segundo y tercer tiempo del ensayo de disolución para la concentración de 137 mcg superan el 10% en este sentido no se cumple lo establecido en la Resolución 1124 Numeral 10.6 “Al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil.**

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de, f2. Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%”. Por favor ampliar y aclarar bajo qué justificación se emplea el valor medio dada la variabilidad de los datos.

11. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
12. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por que en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero esta presentando perfiles con las condiciones de la USP ,lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
13. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test , utilizados en los perfiles de disolución presentados , tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
14. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis ,volumen de inyección, analista responsable, etc.
15. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelonata Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.25. SYNTHROID® 175 MCG

Expediente : 20031721
Radicado : 20191251526
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 175 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. , Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.
6. Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico que demanda mínimas desviaciones
7. Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al numero de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la informacion presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la informacion allegada en los perfiles realizados.
8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar por qué presenta los mismos perfiles de disolución presentados en el radicado 20191033951 figurando como responsable de la etapa analítica Abbott Laboratories de Mexico, en ciudad de Mexico pero en el radicado 20191251526 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Labotarories USA , chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por que en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero esta presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.

12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.26. SYNTHROID® 200 MCG

Expediente : 20031838
Radicado : 20191251574
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 200 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. , Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al numero de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la informacion presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la informacion allegada en los perfiles realizados.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar por qué presenta los mismos perfiles de disolución presentados en el radicado 20191033962 figurando como responsable de la etapa analítica Abbott Laboratories de Mexico, en ciudad de Mexico pero en el radicado 20191251574 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Labotarories USA , chicago
10. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por que en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero esta presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
11. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
12. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
13. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelonata Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.27. ENDOL® ER 10MG

Expediente : 20166878
Radicado : 20191229557
Fecha : 20/11/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Oxycodona Clorhidrato

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 considera que el interesado debe:

1. **Aclarar la solicitud frente al producto test por cuanto el interesado indica que el producto Endol ER es el mismo Endol SR, pero una vez revisada la base de datos del Invima se evidencia que no tienen la misma fórmula cualicuantitativa, adicional el producto Endol SR tiene la renovación en negación.**
2. **Allegar los datos preclínicos de todos los participantes para cada estudio y el consentimiento firmado por los mismos, adicional allegar copia de la póliza que cubria el estudio.**
3. **Allegar la validación completa con los datos primarios como son estándar utilizado, peso de muestras, procedimiento bioanalítico evidenciando tratamiento de las muestras y áreas obtenidas es importante presentar los**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cromatogramas (20% del total obtenido). Tenga en cuenta que no debe presentar duplicidad de la documentación con la misma información, solo se precisar el folio donde se encuentra.

4. Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.
5. Aclarar por qué la valoración del producto test y producto referencia fueron realizadas por laboratorios diferentes y en fechas distantes 2019 y 2018. Esto en razón a minimizar variables en el estudio.
6. Allegar los resultados estabilidad del analito(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento.
7. Allegar los resultados obtenidos de las muestras de todos los voluntarios participantes en los estudios en ayuno y posprandia con los cromatogramas correspondientes (estos el 20% del total obtenido), tenga en cuenta que los datos deben ser legibles.
8. Allegar nuevamente las tablas identificadas decodificación de la muestras, las presentadas no son legibles.
9. Allegar los certificados de análisis de los estándares utilizados en análisis
10. Allegar la información del tratamiento estadístico de los resultados para cada estudio y que demuestre los resultados finales para la conclusión de los estudios.

3.1.7.28. ABIRATERONA 500MG TABLETAS

Expediente : 20172601
Radicado : 20191223941
Fecha : 14/11/2019
Interesado : Laboratorios La Santé
Fabricante : BDR Pharmaceuticals Int

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Abiraterona

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la tabla de resumen de reacciones adversas ya que se nombra en el informe pero no se allega.**

3.1.7.29. MICOFENOLATO MOFETILO 250MG

Expediente : 20172991
Radicado : 20191229466
Fecha : 20/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Sandoz Private LTD.

Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Micofenolato Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

1. **Indicar cómo se calculó el tamaño muestral. Según la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.6. Análisis Estadístico.**
2. **Considerando que el estudio fue realizado en 2005, 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.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





3. **Aclarar por qué no se realizaron las pruebas de Efecto matriz y carry over y la estabilidad a largo plazo (que soporte los 35 días entre la última fecha de recolección y la realización de los análisis) en la validación analítica, allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Según la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo y la Guía de Validación de metodologías bioanalíticas EMA 2011**
4. **Aclarar por qué no hay resultados tabulados para el Micofenolato de Mofetilo, solo para Acido micofenolico. Según lo indicado en la guía para el producto de la FDA “Draft Guidance on Mycophenolate Mofetil”.**
5. **Aclarar por qué se establecieron rangos tan amplios para cmax. según la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.7. Rangos de aceptación.**
6. **Allegar los soportes cromatográficos mínimo el 20% de las corridas de las muestras de los voluntarios.**

3.1.7.30. METFORMINA TABLETAS 850 MG

Expediente : 19927063
Radicado : 20191243757
Fecha : 20/11/2019
Interesado : Laboratorios Laproff S.A
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

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

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. El producto **METFORMINA TABLETAS 850MG** no es candidato a bioexención ya que no cumple lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.2 *“Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación (23).”*
2. 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.
3. Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.1.1.1. Alta solubilidad
4. Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
5. Revisar los cálculos para determinar f1 y f2 ya que se encuentran inconsistencias en los mismos, Resolución 1124 de 2016 numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos.

3.1.7.31. MARTESIA® 150 MG

Expediente : 20015002
Radicado : 20191130729
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Roemmers S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. 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.
2. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% según Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1.
3. Allegar los perfiles de disolución comparativos adjuntando las tres tablas de los tres perfiles comparativos del estudio in vitro (pH: 1,2; 4,5 y 6,8), donde se indiquen los respectivos porcentajes de cada una de las 12 muestras utilizadas en el ensayo de cada pH en al menos tres puntos de muestreo (excluyendo cero), tanto para medicamento test como para medicamento de referencia. De acuerdo al numeral 10.2 de Resolución 1124 de 2016.
4. Allegar 20% de los cromatogramas de las corridas analíticas de valoración de los puntos muestreados en los perfiles de disolución.
5. Aclare su solicitud teniendo en cuenta que revisado el expediente no se evidencia que se hayan presentado estudios de bioequivalencia para el fabricante actual que reposa en el registro.

3.1.7.32. ODRANAL® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19906266
Radicado : 20191241696
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 150 mg de Bupropion Clorhidrato

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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1. Allegar la formula cuali-cuantitativa del producto test con el cual se realizó el estudio in vivo. Lo anterior, por cuanto no se evidencia en el formato de presentación ni en la documentación enviada.
2. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
3. Allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, para los metabolitos activos, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con los estudios.
4. Allegar nuevamente las tablas de los parámetros farmacocinéticos por voluntario en el que se incluya el porcentaje de extrapolación de cada uno.
5. Allegar el resultado del ANOVA.
6. Allegar las secuencias cromatograficas. Recuerde que la secuencia debe incluir las fechas de corrida, junto con los calibradores y controles de calidad. Lo anterior tanto para la validación como para el análisis de las muestras de los voluntarios en condiciones de ayuno y postprandial
7. Allegar el informe analítico realizado por el centro que desarrollo la fase analítica. En dicho informe se debe evidenciar, entre otras cosas, cuantas muestras fueron recibidas y procesadas, en qué condiciones, cuáles fueron los métodos de extracción, si hubo reanálisis y reintegraciones y las justificaciones, tratamiento de los datos y envío de datos, fechas de análisis, secuencia cromatografica, entre otros.
8. Allegar el protocolo de la validación. Lo allegado en el folio 1935, no indica la información que debe contener un protocolo, tales como, procedimientos, numero de muestras, número de inyecciones y rangos de aceptación para cada parámetro, entre otros.
9. Aclarar la fecha de inicio y finalización de la etapa analítica (folio 32) y la fecha de inicio y finalización de la validación teniendo en cuenta lo informado en el folio 32 frente a los cromatogramas allegados.
10. Aclarar el tiempo de estabilidad a largo plazo, inicio y finalización. Adicionalmente indicar cuantos ciclos de congelamiento y descongelamiento se realizaron. Para lo anterior allegue el procedimiento detallado que se siguió (protocolo de validación).
11. Allegar los documentos de la estandarización de la materia prima utilizada como estándar secundario de rac erythro-Dihydro Bupropion Hydrochloride lote: 40-ghz-2-1, rac threo-Dihydro Bupropion lote: 1-SHG-36-2, Bupropion-d9

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(hydrochloride) lote: 0508264 incluyendo el certificado analítico del fabricante del estándar primario utilizado para dicha estandarización.

3.1.7.33. METGLITAL® 1000 /2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20039447
Radicado : 20191244318
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Laboratorios Silanes S.A.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato, glimepirida 2 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Si bien se allega información sobre seguridad y eficacia e información legal (contratos, patentes, entre otros) de la asociación, es importante que aclare la concentración que solicita en el presente radicado, toda vez que lo allegado corresponde al producto Metformina1g /Glimepirida 4mg y el expediente del radicado es para el producto Metformina1g /Glimepirida 2mg.

Estudio STPh 154/06:

2. Justificar por qué el Cmax para glimepirida está por fuera de los rangos de aceptación de 80-125%.
3. Allegar el certificado de análisis, incluyendo la prueba de potencia de los productos utilizados como de referencia.
4. Allegar los parámetros de carry over y efecto matriz en la validación de la metodología bioanalítica. Adicionalmente aclarar para el parámetro de carry over en la validación de la metodología analítica, lo indicado en el folio 25: “El

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efecto de arrastre se evitó considerando el tiempo de lavado de 7 días entre periodo”

5. **Allegar la discusión y justificaciones realizadas a los resultados del ANOVA. Lo anterior para cada principio activo de la asociación.**
6. **En relación a los perfiles de disolución allegados para el producto Metformina1g /Glimepirida 2mg, se aclara que el producto no puede optar a bioexención por el BCS. En dado caso que decidan optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, deben dar cumplimiento a los requerimientos del estudio in vivo para la concentración de Metformina1g /Glimepirida 4mg y realizar los perfiles de disolución frente a esa concentración, allegando la validación a los 3 pHs y lo demás requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.34. GEFITINIB 250MG

Expediente : 20173770
Radicado : 20191239443
Fecha : 03/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Remedica Ltda

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib

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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar estudio in vitro de administración del producto por sonda nasogástrica, teniendo en cuenta que en Guías Internacionales de realización del estudio de Gefitinib tabletas, como FDA y EMA, además del estudio in vivo recomiendan realizar un estudio cuando el producto es administrado por sonda Nasogástrica y teniendo también en consideración que el Innovador Iressa ® en su ficha técnica o resumen de las características del**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- producto, en la Forma de administración establece que la dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.
2. **Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0- ∞ , siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0- ∞). Adicionalmente allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.**

3.1.7.35. ABIRAVITAE® 250MG (ABIRATERONA)

Expediente : 20174301
Radicado : 20191246996
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Atlas Pharm S. A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de Abiraterona

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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora considera que el interesado debe:

1. **Cumplir con lo establecido en el numeral 7.9.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016. El parámetro farmacocinético AUC está por fuera de los rangos de aceptación de bioequivalencia de 80-125%, por lo tanto no se puede concluir bioequivalencia.**
2. **Aclarar y justificar por qué el estudio se realizó con un producto test con un tamaño de lote menor de 100.000 unidades (1080 unidades), conforme se indica en el formato de presentación. Lo anterior no da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
3. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio en la etapa estadística se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resolución 1124 de 2016. Lo allegado en el folio 6909 solo incluye la etapa clínica y bioanalítica.

4. **Aclarar qué centro realizó la etapa analítica y la validación.** En caso de ser el Laboratorio de análisis clínicos Lab- clin S/C Ltda, como se menciona en el formato de presentación, allegar el soporte que demuestre que el centro se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.36. DUTASTERIDA 0.5 MG + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4MG CÁPSULAS

Expediente : 20171579
Radicado : 20191208469
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Exeltis S.A.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 0.5 mg de Dutasterida + 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina

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 vitro para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.**
2. **Allegar certificación que demuestre 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. **Aclarar cómo se realizó la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (ayuno, comidas, estado**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- estacionario); teniendo en cuenta que la diferencia de potencia para Dutasterida en el producto de estudio y de referencia es mayor del 5%.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio (etapa clínica, analítica y estadística) se encontraba certificado y/o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
 5. Allegar póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios que participaron en el estudio de ayunas, comidas y estado estacionario.
 6. Allegar Cromatogramas (20%) de las validaciones de las metodologías bioanalíticas de Dutasterida y Tamsulosina.

3.1.7.37. METFORMINA 850 MG TABLETAS

Expediente : 19993869
Radicado : 20191209336
Fecha : 24/10/2019
Interesado : Pisa Farmacéutica
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A de C.V

Composición: Cada tableta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. Allegar el estudio en condiciones post-prandiales dando cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.3.1. *Formulaciones de liberación inmediata*, teniendo en cuenta que la posología del medicamento de referencia hace relación de ser administrado durante o después de las comidas.

Del estudio en ayunas allegar:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
3. Allegar CVL o CPP de México, teniendo en cuenta que en el Formato de presentación de información se indica que el producto se comercializa en ese país.
4. Confirmar que el lote industrial del producto test es 29295 unidades, y fue el utilizado para la realización del estudio in vivo, como lo especifica en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Recuerde que en la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.3.1. *Producto farmacéutico multifuente*, especifica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
5. Allegar los resultados de los exámenes clínico post estudio realizados a los voluntarios.
6. Aclarar cuál es la fórmula cuali-cuantitativa del producto test empleado en el desarrollo del estudio. Lo anterior, teniendo en cuenta que la fórmula allegada en el trámite de modificación mediante Radicado 20191209336 del 24 de Octubre de 2019 es diferente a la aprobada por el Invima (Resolución 2009007344 del 17 de Marzo de 2009) y a la allegada en el trámite de renovación de registro sanitario con Radicado 20181262307 del 20 de Diciembre de 2018. Tenga en cuenta que el producto de prueba debe ser igual al producto farmacéutico que se presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar soportes de la administración de los medicamentos a los sujetos que participaron en el estudio, incluyendo las fechas en las que fueron administrados los mismos.
8. Aclarar desde un enfoque estadístico cómo se determinó la secuencia de aleatorización para la administración de los productos test y referencia a los voluntarios que participaron en el estudio.
9. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
10. Aclarar si se presentaron eventos adversos en el desarrollo del estudio, teniendo en cuenta que en el informe del estudio (folio 265) se describe que la presentación de eventos adversos durante el periodo de lavado sin embargo no se evidenciaron estos resultados.
11. El concepto de este trámite está condicionado exclusivamente al producto fabricado en la planta: LABORATORIOS PISA, S.A. de C.V., Carretera San

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**Isidro Mazatepec 7000, Col. Santa Cruz de las Flores, 45640, Tlajumulco de
Zuñiga, Jalisco.**

3.1.7.38. METFORVITAE® 850 mg

Expediente : 20138770
Radicado : 2017187388 / 20191142219
Fecha : 25/07/2019
Interesado : Galenicum Vitae S.L.U
Fabricante : SAG Manufacturing S.L.U.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004227 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 numeral 3.1.7.3, 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 al requerimiento emitido mediante Acta No. 30 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 Metformina 850 mg tabletas recubiertas fabricado por SAG Manufacturing S.L.U, España para Galenicum Health, S.L., frente al producto de la referencia Dianben® (Metformin) 850 mg tableta recubierta fabricado por Merck S.L., España.

3.1.7.39. SYNTHROID® 50 MCG TABLETAS

Expediente : 19930428
Radicado : 20191251503 / 20201068759
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de Levotiroxina Sódica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251503 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA, Chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.40. SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS

Expediente : 19930434
Radicado : 20191251520 / 20201068356
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.

4. Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.
5. Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.
6. Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones
7. Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al numero de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la informacion presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la informacion allegada en los perfiles realizados.
8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar por qué presenta los mismos perfiles de disolución presentados en el radicado 2019105845 figurando como responsable de la etapa analítica Abbott Laboratories de Mexico, en ciudad de Mexico pero en el radicado 20191251520 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Labotarories USA , chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.

12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barceloneta Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.41. SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS

Expediente : 19930429
Radicado : 20191251524 / 20201068721
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 75 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución..**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no es corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vencimiento, por cuanto la información presentada está inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.

8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251524 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA, Chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.42. SYNTHROID® 88 MCG TABLETAS

Expediente : 19930430
Radicado : 20191251545 / 20201068342
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 88 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

- 1. Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
- 2. Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.**
8. **De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.**
9. **Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251545 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA , chicago.**
10. **Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Aclarar si la información allegada en el anexo 20201068342 “Actualización en la instrucción de tiempo de mezclado con lubricantes y colorantes, paso de los colorantes al través de una malla del mezclado para mejorar la uniformidad del color y actualización de la especificación del colorante (tinte para el límite de pureza para el cumplimiento del nuevo proveedor Colorcon” radicado con fecha 02/04/2020 corresponde a un cambio en el proceso en manufactura que pueda afectar la biodisponibilidad del IFA.
15. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.43. SYNTHROID® 100 MG TABLETAS

Expediente : 19930431
Radicado : 20191251554 / 20201068347
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.**
8. **De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.**
9. **Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251554 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA , chicago.**
10. **Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema**
11. **Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barceloneta Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.44. SYNTHROID® 112 MCG TABLETAS

Expediente : 19930432
Radicado : 20191251566 / 20201068353
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 112 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.
2. Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.
3. Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.
4. Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no corresponde con la información requerida.
5. Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.
6. Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aún más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones
7. Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.
9. Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251566 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA, Chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.45. SYNTHROID® 25 MCG TABLETAS

Expediente : 19930427
Radicado : 20191251581 / 20201068341
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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

1. Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.
2. Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.
3. Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.**
8. **De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos.**
9. **Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251581 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Labotarories USA , chicago.**
10. **Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema**
11. **Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.

12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barceloneta Puerto Rico que ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.46. SYNTHROID® 125 MCG TABLETAS

Expediente : 19930433
Radicado : 20191251590 / 20201068355
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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 para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar la documentación legal que evidencie la relación entre Knoll y AbbiVe.**
2. **Aclarar a quien corresponde el centro técnico que realiza los perfiles por cuanto no es claro si pertenece al responsable de la etapa analítica o es un tercero.**
3. **Aclarar por qué presenta la misma información para producto test y referencia en el formato de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079. Tenga en cuenta que la información debe corresponder a los productos test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
4. **Aclarar la información del ítem de presentaciones comerciales allegada en el formato ASS-RSA-FM079 no corresponde con la información requerida.**
5. **Allegar nuevamente el formato ASS-RSA-FM079 diligenciando cada ítem con la información correcta.**
6. **Allegar de forma tabulada la información que evidencie la transferencia de tecnología con todos los ítems involucrados componentes de formulación, procesos de fabricación, tamaño de lote, equipos, realizado entre los responsables que intervienen en la fabricación del producto terminado. Tenga en cuenta que cualquier variable puede afectar al producto farmacéutico y como consecuencia la respuesta de seguridad y eficacia, aun más al ser de estrecho margen terapéutico. que demanda mínimas desviaciones**
7. **Allegar de forma clara y completa la información del producto test respecto al número de lote tamaño del lote industrial, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, por cuanto la información presentada esta inconsistente entre lo allegado en el formato de bioequivalencia y la información allegada en los perfiles realizados.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. De conformidad con la modificación que solicita para el producto farmacéutico aprobado por el Invima, debe dar cumplimiento al numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 que establece la guía de la OMS para modificaciones solicitadas para su producto, como es la realización de los perfiles de disolución con el número de lotes requeridos..
9. Aclarar quién es el responsable de la etapa analítica ya que presenta los mismos perfiles de disolución realizados por Abbott Laboratories de México, en ciudad de México, pero en el radicado 20191251590 el responsable de la etapa analítica figura Abbvie Laboratories USA , Chicago.
10. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema
11. Allegar el procedimiento de la preparación de las muestras para los perfiles de disolución y las condiciones empleadas en la disolución, por qué en su solicitud indica actualización a las especificaciones de la monografía de la BP, pero está presentando perfiles con las condiciones de la USP, lo cual no es correcto porque debe ser bajo una misma farmacopea no la combinación de varias. Tenga en cuenta que de hacer cambios en los ensayos analíticos que presenta, debe allegar perfiles con la aplicación de los mismos junto con sus soportes.
12. Allegar el certificado de análisis del producto referencia y producto test, utilizados en los perfiles de disolución presentados, tenga en cuenta que si allega nuevos perfiles con nuevos lotes deben ser presentados sus correspondientes certificados de análisis, estos deben contener información que permita trazabilidad como es número de lote, potencia, tamaño de lote esto teniendo en cuenta que los dos productos test y referencia son del mismo responsable que presenta la solicitud.
13. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución (20% del total obtenido) los cuales deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, analista responsable, etc.
14. Allegar una relación de las solicitudes de modificaciones solicitadas para la adición de fabricante con domicilio en Irlanda y Barcelona Puerto Rico que

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha presentado el interesado ante el Invima para el producto de interés, esto en consideración a que se observa varias solicitudes relacionadas con la adición del mismo fabricante pero con otras observaciones de modificaciones. Teniendo en cuenta que los requerimientos a cumplir depende del impacto de dichas modificaciones tal como lo establece la guía de la OMS se hace necesario la descripción detallada y unificada de lo solicitado para evidenciar el impacto frente al total de los cambios presentados entre los fabricantes en todas las fases de fabricación del producto terminado, aun mas al ser de estrecho margen terapéutico.

3.1.7.47. RAGILEG® 1 MG

Expediente : 20153210
Radicado : 20191215296
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina

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 para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el estudio completo y ordenado que corresponda con su solicitud que es un nuevo trámite, por cuanto el interesado hace mención de dar respuesta a las actas 36 de 2018 y 16 de 2019 de la SEM, los conceptos publicados en las actas mencionadas corresponden al radicado 20181219803 expediente 20152987 Rasagilina 0,5mg cabe señalar que el concepto del acta 16 de 2019 de la SEM es una negación no un requerimiento por lo cual no aplicar dar respuesta a un concepto final.**

Por lo anterior debe allegar la documentación correspondiente a su solicitud para el expediente 20153210 Rasagilina 1mg adicional tenga en cuenta que hace mención

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de unos alcance que no reposan en este expediente , por lo que se le recuerda al interesado que en cada expediente debe reposar la información correspondientes al mismo para poder ser evaluado.

Sin embargo frente a lo revisado debe:

- Allegar la autorización de Legran como patrocinador a Eroderma para presentar los perfiles de disolución
- Allegar toda la información que conforma el estudio emitida por el responsable de la etapa analítica. Tenga en cuenta que si bien presenta aclaraciones del estudio, se deben evidenciar en el mismo y estar firmado por los responsables.
- Allegar el protocolo, la validación y técnica analítica donde se evidencie los procedimientos de los perfiles de disolución.
- Aclarar los resultados allegados para los perfiles, no evidencian repetibilidad en el comportamiento de las muestras, tenga en cuenta que los perfiles demuestra el desempeño del producto en el tiempo. Si bien aclara el interesado que la concentración del activo y el volumen de extracción y reposición afectan los resultados, no se acepta esta aclaración por cuanto no todas las muestras presentan el mismo comportamiento en el tiempo. Tenga en cuenta que la validación debe establecer que las características de desempeño del procedimiento cumple los requisitos para las aplicaciones analíticas prevista. Por lo que es necesario el ensayo analítico respectivo que sustente ese comportamiento durante la validación tenga en cuenta que no es viable haber sido realizado con muestras del mismo lote del producto test , que es el caso que presenta en la precisión ya que no permite evidenciar que sea algo del metodología.

Finalmente el interesado presenta unas aclaraciones en la documentación allegada, pero es importante que el interesado de cumplimiento con la información en cuanto a ser el reflejo de los procesos, condiciones, resultados, tratamientos estadísticos presentados en el estudio.

- Allegar firmados todos los documentos que han establecido tenerlas.
- Aclarar porque presenta información para el producto Rasagilina 0,5mg pero este no se evidencia relación con la solicitud presentada. Adicional debe

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentar la autorización de importación dada por el Invima, para el producto de referencia para la concentración de 0,5mg por cuanto este producto no se comercializa en Colombia.

- Aclarar la información allegada del producto de referencia para cada concentración, por cuanto en el folio 25 el producto de referencia para la concentración 1mg el lote es R87531, pero en el informe final del perfil de disolución comparativo para Rasagilina 0,5mg (folio 907) el producto de referencia indica ser el mismo lotes; y en el folio 30 el lote del producto de referencia para la concentración de 1mg es X36987. Sin allegar certificado de los mismos.

El interesado debe tener en cuenta la circular 1000-113-18 frente a la cual puede consultar en la ruta www.invima.gov.co/productos-biologicos/grupo-de-apoyo-de-las-salas-especializadas-de-la-comision-revisora/bioequivalencia/normatividad-bioequivalencia/circular-1000-113-18

3.1.7.48. INMUNOPRIN® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19942618
Radicado : 20191246782
Fecha : 11/12/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Talidomida

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 vivo para el producto de la referencia.

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

1. Aclarar la tarifa pagada por cuanto no corresponde con la establecida en la resolución 2019035791 del 16 de agosto de 2019 por la cual se actualiza las tarifas en el Invima.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. **Allegar el estudio de bioequivalencia completo dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, por cuanto solo allegó un cromatograma en el cual se evidencia que a la fecha de la evaluación de la información allegada en el radicado 20191246782 ya ha terminado la realización del estudio.**
3. **El interesado debe tener en cuenta que ya no habrá un segundo requerimiento frente a este radicado, por lo cual la información allegada del estudio de bioequivalencia solicitado, solo tendrá concepto definitivo ya sea aprobar o negar el estudio de bioequivalencia según corresponda al cumplimiento a la norma de bioequivalencia**

3.1.7.49. TROZOLET 1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19910957
Radicado : 20191249397
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

- **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.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para producto de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.1.1.1.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (Literatura), en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.1.1.2.
- Allegar los certificados de análisis de Anastrozol estándar y Anastrozol materia prima empleados en la validación del método analítico, así mismo allegar los documentos de la caracterización completa del estándar secundario (Materia prima) contra un estándar primario.
- Indicar si en el método analítico fue empleado un estándar interno, en caso afirmativo por favor allegar el certificado de análisis.
- Indicar cuál es el límite inferior de cuantificación del método analítico y como fue determinado.
- Indicar porque el ensayo de validación: Precisión intermedia fue realizado en fechas posteriores a los ensayos de disolución comparativos. (Según documentación allegada los ensayos de disolución fueron realizados del 26/09/2019 a 09/10/2019 y en los folios 1992-2093 se observan cromatogramas con fecha de 08/10/2019).
- Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que:
 - La sección 3. *Identificación de centros* no se encuentra diligenciada.
 - En la sección 4.1 Producto en estudio (producto test) campo Fabricante la dirección reportada no coincide con la de la carta de solicitud, ni con el folio 21.
 - En la sección 2. *Solicitud Información presentada* indican *Estudio in vivo/in vitro* pero la solicitud solo corresponde a *in vitro*.

3.1.7.50. RASAGILINA 1MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20175165
Radicado : 20191256742
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Remedica Ltda

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Rasagilina

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 vivo / in vitro para el producto de la referencia.

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

- Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), el interesado afirma que el producto se comercializa en España y Chipre, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016
- Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” en formato Word editable.

En lo referente al estudio IN-VIVO “*A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Crossover, Pivotal, Comparative Bioavailability Study of Rasagilina 1mg Tablets (PharOS Gereics Ltd.) and Azilect (Rasagiline) 1mg Tablets (Marketing Authorization Holder: Teva Pharma GmbH, Germany) in Healthy Male Volunteers under Fasting Conditions*” se requiere:

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica y estadística del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. La carta allegada en los folios 543-544 no corresponde a una certificación válida toda vez que no fue expedida por una agencia regulatoria de referencia y la certificación presentada en el folio 546 solo aplica para el centro donde se realizó la etapa analítica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Allegar carta o soporte legal donde el patrocinador del estudio, *PharOS Generics Ltd.* autorice el uso del mismo. Indicar la relación entre el fabricante *Remedica Ltda.* Chipre y el patrocinador del estudio *PharOS Generics Ltd.*
- Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

En lo referente al estudio IN-VITRO 3.2.P.2.2.1.3 *Demonstration of essential similarity* se requiere:

- Indicar datos primarios y el protocolo del centro que desarrollo el estudio ya que la información presentada en los folios 980-1003 no permite establecer en qué centro fueron realizados los ensayos de disolución comparativos (La información allegada no tiene encabezados, no indica la metodología analítica empleada, la fecha del estudio, fechas de análisis y el centro que lo desarrolló).
- 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.
- Allegar el informe analítico realizado por el centro que desarrollo la fase analítica. En dicho informe se debe evidenciar, entre otras cosas, cuantas muestras fueron recibidas y procesadas, en qué condiciones, metodología analítica utilizada, si hubo reanálisis y reintegraciones y fechas de análisis, entre otros.
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20%) de los perfiles de disolución comparativos.
- Indicar porque en la validación allegada el medio utilizado para la preparación de la muestra (FOLIO 1928, 1929) no es el mismo que el empleado en los perfiles de disolución (HCl 0.1N, Buffer de Acetato pH 4.5 y Buffer de fosfato 6.8). Recuerde lo establecido por la *Resolución 1124 de 2016 Numeral 10* ***“Cabe señalar que aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) (20) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito. Cabe señalar que aunque las pruebas de disolución recomendadas en la***

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Farmacopea Internacional (Ph.Int.) (20) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.”

- **Allegar nuevamente los soportes cromatográficos (mínimo el 20%) de la validación de la metodología analítica ya que los anexados en los folios 1944-2223 se encuentran borrosos.**
- **Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.**

3.1.7.51. LEVETIRACETAM 1000 MG

Expediente : 20137675
Radicado : 2017176986 / 20191002544
Fecha : 09/01/2019
Interesado : Aurobindo Colombia Pharma S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Ltd. Unidad III

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013516 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 numeral 3.1.7.5, 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, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de bioequivalencia por cuanto no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en el acta 24 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.5., teniendo en cuenta que:

- **Los soportes cromatograficos de la validación allegados, no son consistentes en fechas y tiempos de retención con el informe de validación y los cromatogramas de los perfiles de disolución comparativos (en el informe de**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



validación indican que el tr de levetiracetam es de 4.36 min, mientras que en los cromatogramas allegados el tr del levetiracetam es de aprox. 0.75min).

- Para los perfiles de disolución comparativos de Levetiracetam Tabletas 100mg (Aurobindo) Vs Keppra Tabletas 100mg pH 6.8 se manifiesta que el f2 es más de 50 sin embargo, los coeficientes de variación para el producto de referencia son superiores al 20% (Primer tiempo muestreo) y superiores al 10% (para el resto de los tiempos de muestreo) por lo cual no se cumple con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.6. “Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de f2. Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%”
- El certificado de análisis de un producto farmacéutico es el listado de procedimientos de análisis aplicados a una muestra particular con los resultados obtenidos y los criterios de aceptación aplicados. Este indica si la muestra cumple o no con la especificación, adicionalmente debe contener las fechas de los análisis así como firmas del jefe de Laboratorio o persona autorizada. Por lo anterior, el documento allegado en el folio 64 (carta firmada por el vicepresidente del departamento de asuntos regulatorios de Aurobindo Pharma Limited India) no reemplaza un certificado de análisis de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.52. PRESOMID 20 mg

Expediente : 20142039
Radicado : 20181047056 / 20191051168
Fecha : 20/03/2019
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20 mg de Esomeprazol Magnesico Dihidratado

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Acta No. 12 de 2020 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 de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000285 emitido mediante Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.7.2, 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 al requerimiento emitido mediante Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto **PRESOMID 20 MG Esomeprazol 20 mg Tableta de liberación retardada** fabricado por Cipla Limited (Unit IV) de India frente al producto de la referencia **Nexium® 20 mg comprimidos** de AstraZeneca Ltd., Reino Unido.

3.1.7.53. PRESOMID 40 mg

Expediente : 20142042
Radicado : 20181047084 / 20191051170
Fecha : 20/03/2019
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 40 mg de Esomeprazol Magnesio Dihidrato equivalente a Esomeprazol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000288 emitido mediante Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.7.3, 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 al requerimiento emitido mediante Acta No. 29 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 **PRESOMID 40MG Esomeprazol 40 mg Tableta de liberación retardada** fabricado por Cipla Limited (Unit IV) de India frente al producto de la referencia **Nexium® 40 mg comprimidos** de AstraZeneca Ltd., Reino Unido.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.54. LETRO SEVEN 2.5®

Expediente : 20056919
Radicado : 20191025739 / 20191195572
Fecha : 04/10/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celon Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008898 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.35, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.35, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto LETRO SEVEN 2.5® Letrozol 2.5 mg Tabletas fabricado por Hetero Labs Limited Unit VI de India frente al producto de la referencia Femara Letrozol 2.5 mg de Novartis Pharmaceuticals, UK.

3.1.7.55. CEFDIN® 125 MG / 31,25 MG / 200 MG

Expediente : 20159613
Radicado : 20191246799
Fecha : 11/12/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición:
Cada tableta contiene 125 mg de Levodopa + 31.25 mg de Carbidopa + 200 mg de Entacapone

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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* / *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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.56. FOVIRLAM ®TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20068331
Radicado : 20191249705
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina

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 vivo* para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

3.1.7.57. TENARTA® L

Expediente : 20141140
Radicado : 20181032315 / 20191027624 / 20191150653
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Mylan Laboratories Limited
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019028733 con el fin de conceder el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

**3.1.7.58. TEMAZ® 250 MG
 TEMAZ® 100 MG
 TEMAZ® 20 MG**

Expediente : 20064165
Radicado : 20191255153
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit VI

Composición:

- Cada cápsula contiene 250 mg de Temozolomida
- Cada cápsula contiene 100 mg de Temozolomida
- Cada cápsula contiene 20 mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro a fin de conceder la aprobación de los nuevos estudios de Bioexcención para los productos de la referencia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

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.

3.1.7.59. GLIVEC® 100 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939440
Radicado : 20191257225
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG. Pharmaceutical Operations Scheweiz

Composición:

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 119. 5 mg de Mesilato de Imatinib equivalente a 100 mg de Imatinib base

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

3.1.7.60. SEROKIN (QUETIAPINA) 400 MG DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20175526
Radicado : 20201008020
Fecha : 17/01/2020
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : macleods pharmaceuticals LTD

Composición: Cada tableta recubierta de liberación extendida contiene 400 mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación extendida

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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 / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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.

3.1.7.61. TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20173542
Radicado : 20191236202
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Synthon Hispania, SL

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene 0.4 mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación modificada

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 / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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.

3.1.7.62. ABACAVIR 600 MG Y LAMIVUDINA 300 MG

Expediente : 20008845
Radicado : 20191249902
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Aurobindo Colombia Pharma S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited (UNIT III)

Composición:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta contiene 702.780 mg de Sulfato de Abacavir equivalente a 600 mg de Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

3.1.7.63. LAMOTRIGINA 200 MG

Expediente : 20060310
Radicado : 20191251436
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A
Fabricante : Tecnoquimicas S.A. (Planta Jamundi)

Composición: Cada tableta dispersable contiene 200 mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

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

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

3.1.7.64. ABIRATERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20149212
Radicado : 20181160450 / 20191152397
Fecha : 09/08/2019

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005158 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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.

3.1.7.65. METOPROLOL TABLETAS 100 mg

Expediente : 19924180
Radicado : 20191033549 / 20191141808
Fecha : 25/07/2019
Interesado : Laboratorios Laproff S.A
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005955 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.10, 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 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. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





3.1.7.66. METOTREXATO TABLETAS X 2.5 MG

Expediente : 20062852
Radicado : 20191255392
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S
Fabricante : Naprod Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Metotrexate

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 vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.67. LETROZOL 2,5 MG

Expediente : 20024551
Radicado : 20191225666
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia
Fabricante : Kern Pharma S.L

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 2.5 mg de Letrozol

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 vivo / 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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.68. LAMCAVIR TABLETAS

Expediente : 20014088
Radicado : 20191241657
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Farmatech S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Abacavir

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

3.1.7.69. MYSTIKA®(PREGABALINA) 75 MG

Expediente : 20174127
Radicado : 20191244572
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición: Cada tableta contiene 75 mg de Pregabalina

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 para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.7.70. MICOFLAVIN 250

Expediente : 20033134
Radicado : 20191135657
Fecha : 17/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. DEXTROSA AL 5 % SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19973932
Radicado : 20191256915
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Dextrosa Monohidratada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Deshidratación de primer, segundo y tercer grado

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Diabetes mellitus, deshidratación en estado de shock hipovolémico. Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca, hipertensión, daño en la función renal, edema pulmonar o de la periferia y toxemia del embarazo.

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

1. Modificación de dosificación
2. Modificación de contraindicaciones
3. Modificación de precauciones o advertencias
4. Modificación de reacciones adversas
5. Modificación de interacciones
6. Información para Prescribir Versión INV-00-12-19

Nueva dosificación

Adultos y ancianos: La dosis, concentración y velocidad de administración está en relación con la edad, peso y condiciones clínicas del paciente. La velocidad de infusión dependerá de las condiciones clínicas del paciente. La velocidad máxima de administración recomendada no debe exceder la oxidación de glucosa del paciente, ya que ésta puede causar hiperglucemia.

En Población pediátrica: La velocidad y el volumen de infusión dependen de la edad, peso, condiciones clínicas y metabólicas del paciente, la terapia concomitante y deben ser determinados por un médico y será administrado por personal sanitario, únicamente por perfusión intravenosa en las condiciones habituales de asepsia.

Nuevas contraindicaciones

Solución Dextrosa al 5% no debe administrarse en caso de: Diabetes mellitus, Otras intolerancias conocidas a la glucosa, deshidratación en estado de shock hipovolémico, estado hiperosmolar hiperglucémico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, hiperhidratación, edema por sobrecarga de fluidos, insuficiencia renal grave, Insuficiencia cardíaca no compensada, cirrosis ascítica y edema general (incluyendo edema pulmonar y cerebral). La infusión de soluciones de glucosa está contraindicada en las primeras 24 horas después de traumatismo craneal y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada cuidadosamente durante episodios de hipertensión intracraneal. Administrarse

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con precaución en pacientes con falla cardíaca, hipertensión, daño en la función renal, edema pulmonar o de la periferia y toxemia del embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

Administrar bajo estricta vigilancia médica, no conectar en serie, no usar si la solución presenta turbidez, no administrar simultáneamente con sangre, verificar la compatibilidad de los aditivos con la solución, desechar la porción no utilizada o si el envase presenta fugas.

La administración intravenosa de dextrosa en pacientes tratados con insulina o antidiabéticos orales, puede disminuir su eficacia. La administración intravenosa de soluciones glucosadas en pacientes tratados con corticosteroides sistémicos con actividad glucocorticoide (cortisol), puede dar lugar a un aumento importante de los niveles plasmáticos de glucosa, debido a la acción hiperglucemiante de estos últimos. En cuanto a los corticosteroides con acción mineralocorticoide, éstos deben ser administrados con precaución debido a su capacidad de retener agua y sodio.

Si la administración intravenosa de dextrosa coincide con un tratamiento con glucósidos digitálicos (digoxina), se puede producir un aumento de la actividad digitálica, existiendo el riesgo de desarrollar intoxicaciones por estos medicamentos. Esto es debido a la hipopotasemia que puede provocar la administración de glucosa.

En caso de presentarse hiperglucemia, la velocidad de infusión deberá ajustarse o se deberá administrar insulina. Los volúmenes de infusión elevados deben administrarse bajo una supervisión médica. La concentración de glucosa en sangre se deberá supervisar cuidadosamente durante los episodios de hipertensión intracraneal. En caso de administración prolongada de altas dosis de glucosa, se debe tener cuidado para evitar la hipopotasemia.

En caso de una reacción adversa, la infusión debe interrumpirse inmediatamente. Se recomienda que se realicen regularmente controles de los electrolitos séricos y del balance de agua.

Población pediátrica:

Los recién nacidos, especialmente los nacidos prematuros y con bajo peso al nacer, tienen un riesgo de desarrollar hipoglucemia o hiperglucemia. Por este motivo necesitan una estrecha vigilancia durante el tratamiento con soluciones de glucosa por vía intravenosa, que asegure un control glucémico adecuado con el fin de evitar los posibles efectos adversos a largo plazo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

La administración de Solución de Dextrosa, cuando se administra de forma demasiado rápida, o si el volumen de fluido es excesivo, o en casos de insuficiencia metabólica, puede desencadenar: Hiperglucemia, Alteraciones del equilibrio hídrico (hipervolemia), Alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia, hipermagnesemia e hiperfosfatemia). Por otra parte, la hiperglucemia resultante de una infusión rápida o de un volumen excesivo debe vigilarse especialmente en los casos graves de diabetes mellitus.

Cuando los niveles de sodio en la sangre bajan considerablemente, el agua ingresa en las células del cerebro y hace que se inflamen, esto da como resultado un aumento de la presión craneal y causa encefalopatía hiponatrémica. La hiponatremia puede provocar una lesión cerebral irreversible y la muerte debido a un edema / inflamación cerebral.

Reacciones debidas a la técnica de administración: Irritación e inflamación de la vena en la que se administra la solución, esto puede producir reacción local (enrojecimiento, dolor y/o hinchazón en el punto de perfusión), fiebre, fuga de la solución para perfusión a los tejidos que rodean la vena (extravasación), lo que puede dañar los tejidos y provocar la aparición de cicatrices, formación de un coágulo de sangre (trombosis venosa). Si se ha añadido un medicamento a la solución para perfusión, éste también puede producir efectos adversos. Estos efectos adversos dependerán del medicamento añadido. No administrar por vía intramuscular.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

No existen evidencias de reacciones adversas por el uso de soluciones glucosadas durante el embarazo, siempre que la administración sea correcta y controlada. La infusión de grandes cantidades de solución de glucosa en el momento del parto, puede conllevar a hiperglucemia, hiperinsulinemia y acidosis fetal y puede ser perjudicial para el recién nacido. Por otra parte, no existen evidencias que hagan pensar que la Solución de Dextrosa pueda provocar efectos adversos durante el período de lactancia en el neonato. No obstante, se recomienda utilizar también con precaución durante la lactancia.

Nuevas interacciones

No administrar sangre simultáneamente utilizando el mismo equipo de perfusión debido al riesgo de pseudoaglutinación y/o hemólisis. Si se añaden medicamentos a la solución se recomienda consultar tablas de interacciones y evaluar la incompatibilidad de los medicamentos que se van a adicionar con la solución.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que interesado debe realizar la diferenciación entre el ítem de contraindicaciones y precauciones y advertencias descritas en el documento denominado información farmacológica.

Adicionalmente, la Sala considera que debe adjuntar la información para prescribir (IPP).

3.1.9.2. TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA 40 MG/12.5 MG TABLETAS

Expediente : 20145206
Radicado : 20181097214
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan + 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Telmisartan - Hidroclorotiazida, 40mg/12.5mg

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.

3.1.9.3. CLOZAPINA 25MG TABLETAS

Expediente : 20011384
Radicado : 20191127062
Fecha : 05/07/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 25 mg de Clozapina

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Neuroleptico con accion antipsicotica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson

Contraindicaciones

Hipersensibilidad aprevia a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por farmacos. Alteraciones funcionales de la medula osea. Administrese con precaucion en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardiaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcoholica y psicosis toxicas,intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresion del snc de cualquier etiología embarazo y menores de dieciseis años de edad, puede potenciar depresores del snc, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles hematologicos periodicos. Medicamento de control especial. Venta bajo estricta formula medica

Advertencias y precauciones: riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Clozapina 25mg

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.

3.1.9.4. UNASYN® TABLETAS 375 MG UNASYN® TABLETAS 750 MG UNASYN SUSPENSION

Expediente : 28906 / 57145 / 28908
Radicado : 20201016104 / 20201016106 / 20201016107
Fecha : 28/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada tableta contiene 375 mg de tosilato de Sultamicilina Dihidrato equivalente a Sultamicilina Base
- Cada tableta contiene 750 mg de tosilato de Sultamicilina Dihidrato equivalente a Sultamicilina Base
- Cada 76.20 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene 5 g de Sultamicilina

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta
- Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ampicilina o en infecciones por gérmenes productores de betalactamasas en las cuales la ampicilina es el medicamento de elección.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a penicilinas y cefalosporinas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico. Como la vía renal es la principal ruta de excreción del producto, se debe tener precaución al administrar sultamicilina a neonatos y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa.

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



- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir CDS Versión 9.0 de 7 de Octubre de 2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de sultamicilina en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375-750 mg por vía oral dos veces al día.

Tanto en adultos como en niños, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que se hayan resuelto la pirexia (fiebre) y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días pero puede extenderse, si se considera necesario.

En el tratamiento de gonorreas no complicadas, la sultamicilina puede suministrarse a manera de una dosis única de 2.25 gramos (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1.0 gramo de probenecid con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

En aquellos casos de gonorrea que exhiben lesiones sospechosas propias de la sífilis, se deberán efectuar exámenes de campo oscuro antes de administrar sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya un tratamiento de por lo menos 10 días ante cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en Infantes y Niños.

El rango de dosificación de la sultamicilina para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg oscila entre 25 - 50 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico. En niños con pesos de 30 kg o más se deberá emplear la dosis de adultos.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal.

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min), la cinética de la eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la relación entre estos dos fármacos en el plasma permanecerá

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



constante. Por consiguiente, las dosis de sultamicilina en estos pacientes deberán administrarse con una menor frecuencia siguiendo las prácticas usuales previstas para la ampicilina

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables.

La sultamicilina es generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios fueron de naturaleza leve o moderada y normalmente tolerados con el tratamiento continuo.

Infecciones e Infestaciones: Colitis pseudomembranosa, infección por Cándida.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Choque Anafiláctico, Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad, síndrome de Kounis.

Trastornos del Sistema Nervioso: Mareo, Somnolencia, Sedación, Cefalea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Disnea.

Trastornos Gastrointestinales: Enterocolitis, Melena, Diarrea, Vómito, Dolor Abdominal, Dispepsia, Náusea, Estomatitis, Disgeusia, Decoloración de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: Ictericia, función hepática anormal.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Necrólisis epidérmica toxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, urticaria, dermatitis, Exantema, Prurito.

Trastornos del Tejido musculoesquelético y conectivo: Artralgia.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Fatiga, Malestar General.

Investigaciones: Incremento en alanina aminotransferasa, incremento en niveles de aspartato aminotransferasa.

Pueden observarse con la sultamicilina aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de la ampicilina sola y/o ampicilina/sulbactam IM/IV. Estas incluyen:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Agranulocitosis, Anemia Hemolítica, Púrpura Trombocitopénica, Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia, Anemia.

Trastornos del sistema inmune: Shock anafilactoide, reacción anafilactoide.

Trastornos del Sistema Nervioso: Convulsión.

Trastornos Gastrointestinales: Glositis.

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis colestásica, Colestasis, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática aguda generalizada.

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis Tubulointersticial.

Pruebas analíticas: Agregación de Plaquetas anormal.

Nuevas interacciones

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Alopurinol.

La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambos medicamentos, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

Anticoagulantes.

Las penicilinas pueden producir alteraciones en las pruebas de agregación plaquetaria y coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con los de los anticoagulantes.

Medicamentos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas).

Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.

Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

Metotrexato.

El uso concurrente con penicilinas provoca un decrecimiento en la tasa de depuración del metotrexato dando paso a un incremento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán monitorearse estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarla por períodos más prolongados de tiempo.

Probenecid.

El probenecid disminuye la secreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concurrentemente. Este efecto conduce a la obtención de concentraciones séricas más prolongadas e incrementadas, a un período de vida media de eliminación prolongado y a un riesgo incrementado de toxicidad.

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio.

Pueden observarse falsos positivos de glucosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, o el Clinitest™. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado un decrecimiento temporal en las concentraciones plasmáticas totales de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto puede también ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV

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 reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir CDS Versión 9.0 de 7 de Octubre de 2019**

Nueva dosificación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de sultamicilina en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375-750 mg por vía oral dos veces al día.

Tanto en adultos como en niños, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que se hayan resuelto la pirexia (fiebre) y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días pero puede extenderse, si se considera necesario.

En el tratamiento de gonorreas no complicadas, la sultamicilina puede suministrarse a manera de una dosis única de 2.25 gramos (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1.0 gramo de probenecid con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

En aquellos casos de gonorrea que exhiben lesiones sospechosas propias de la sífilis, se deberán efectuar exámenes de campo oscuro antes de administrar sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya un tratamiento de por lo menos 10 días ante cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en Infantes y Niños.

El rango de dosificación de la sultamicilina para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg oscila entre 25 - 50 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico. En niños con pesos de 30 kg o más se deberá emplear la dosis de adultos.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal.

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min), la cinética de la eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la relación entre estos dos fármacos en el plasma permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sultamicilina en estos pacientes deberán administrarse con una menor frecuencia siguiendo las prácticas usuales previstas para la ampicilina

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Efectos Indeseables.

La sultamicilina es generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios fueron de naturaleza leve o moderada y normalmente tolerados con el tratamiento continuo.

Infecciones e Infestaciones: Colitis pseudomembranosa, infección por Cándida.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Choque Anafiláctico, Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad, síndrome de Kounis.

Trastornos del Sistema Nervioso: Mareo, Somnolencia, Sedación, Cefalea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Disnea.

Trastornos Gastrointestinales: Enterocolitis, Melena, Diarrea, Vómito, Dolor Abdominal, Dispepsia, Náusea, Estomatitis, Disgeusia, Decoloración de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: Ictericia, función hepática anormal.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Necrólisis epidérmica toxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, urticaria, dermatitis, Exantema, Prurito.

Trastornos del Tejido musculoesquelético y conectivo: Artralgia.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Fatiga, Malestar General.

Investigaciones: Incremento en alanina aminotransferasa, incremento en niveles de aspartato aminotransferasa.

Pueden observarse con la sultamicilina aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de la ampicilina sola y/o ampicilina/sulbactam IM/IV. Estas incluyen:

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Agranulocitosis, Anemia Hemolítica, Púrpura Trombocitopénica, Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia, Anemia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune: Shock anafilactoide, reacción anafilactoide.

Trastornos del Sistema Nervioso: Convulsión.

Trastornos Gastrointestinales: Glositis.

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis colestásica, Colestasis, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática aguda generalizada.

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis Tubulointersticial.

Pruebas analíticas: Agregación de Plaquetas anormal.

Nuevas interacciones

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Alopurinol.

La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambos medicamentos, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

Anticoagulantes.

Las penicilinas pueden producir alteraciones en las pruebas de agregación plaquetaria y coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con los de los anticoagulantes.

Medicamentos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas).

Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

Metotrexato.

El uso concurrente con penicilinas provoca un decrecimiento en la tasa de depuración del metotrexato dando paso a un incremento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán monitorearse estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarla por períodos más prolongados de tiempo.

Probenecid.

El probenecid disminuye la secreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concurrentemente. Este efecto conduce a la obtención de concentraciones séricas más prolongadas e incrementadas, a un período de vida media de eliminación prolongado y a un riesgo incrementado de toxicidad.

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio.

Pueden observarse falsos positivos de glucosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, o el Clinitest™. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado un decrecimiento temporal en las concentraciones plasmáticas totales de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto puede también ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV

-Se le recuerda al interesado diligenciar completamente el formato para que queden claras las modificaciones solicitadas.

**3.1.9.5. LADEVINA® 25 mg CAPSULA DURA
LADEVINA® 15 mg CÁPSULAS
LADEVINA® 10 mg CÁPSULA DURA
LADEVINA® 5 mg CÁPSULA DURA**

Expediente : 20115050 / 20115046 / 20115048 / 20115047

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201018851 / 20201018862 / 20201018871 / 20201018877
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida
- Cada cápsula dura contiene 15 mg de Lenalidomida
- Cada cápsula dura contiene 10 mg de Lenalidomida
- Cada cápsula dura contiene 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q. En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a la talidomida, pomalidomida a alguno de los excipientes incluidos en el producto, embarazo, lactancia, menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reactivación de infecciones previas por el virus de la varicela zoster (vvz) o el virus de la hepatitis b (vhb). Acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión V01, conforme a unificación Acta 18 2019 SEM_Ene2020

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

El tratamiento con lenalidomida debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

Mieloma Múltiple en combinación con dexametasona

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

- Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $< 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de las dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 25 \times 10^9/l$.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

- Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días del 1 al 28, cada 28 días

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dL en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con lenalidomida.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacción de exacerbación tumoral

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio del médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado ≤ 1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de grado 1 y 2.

Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

- Población pediátrica

Lenalidomida no se debe utilizar en menores de 18 años, dado que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos pacientes.

- Población de edad avanzada

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

- Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min)	10 mg cada 24 horas ¹
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg cada 48 horas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg cada 24 horas. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.
---	--

1 La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <60 ml/min)	Dosis inicial	5 mg cada 24 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 24 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	5 mg cada 48 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis) En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Dosis inicial	5 mg tres veces por semana (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

* Etapas de reducción de las dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones:

Toxicidad embrionaria y fetal

Lenalidomida es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embrionario en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monos que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

Lenalidomida sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con lenalidomida.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de lenalidomida, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben lenalidomida y por hasta 28 días después de discontinuar lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman lenalidomida no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con lenalidomida y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a lenalidomida.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal, lenalidomida sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar lenalidomida a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.

Toxicidad hematológica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Indicar a los pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Los pacientes que toman lenalidomida deben realizarse recuentos sanguíneos completos al inicio, y luego, de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman lenalidomida en combinación con dexametasona para Mieloma múltiple (MM) deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman lenalidomida para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224).

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con lenalidomida. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con lenalidomida y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



profilaxis antitrombótica, se informó trombosis venosa profunda (TVP) como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd [tratamiento continuo], Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas] y MPT [grupo de melfalán/prednisona/talidomida], respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de embolia pulmonar (EP) fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio 1,7% y el Accidente cerebrovascular (ACV) 2,3% aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continua, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continua y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas Rd Continua y Rd18 combinada. Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben lenalidomida.

Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar.

Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Aumento de mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único lenalidomida aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de lenalidomida. Lenalidomida no está indicada ni tampoco recomendada para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían lenalidomida, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LMA (Leucemia Mieloide Aguda) y síndromes mielodisplásicos (SMD). El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM (mieloma múltiple recién diagnosticado) que recibían lenalidomida en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT o trasplante autólogo de células madre (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de lenalidomida /dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.

Los pacientes que recibieron terapia con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados en las ramas con lenalidomida de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con lenalidomida.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de lenalidomida si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones Alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves. Se han notificado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas.

Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Lenalidomida no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En pacientes con reacciones de llamarada de Grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con lenalidomida. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de lenalidomida o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo (factor estimulante de colonias de granulocitos), se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Trastornos tiroideos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

Lenalidomida puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Lenalidomida es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anomalías externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones. Derive a la paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Uso en madres en período de lactancia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce si el fármaco se excreta en leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en Poblaciones Específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Lenalidomida se ha utilizado en estudios clínicos de MM (mieloma múltiple) en pacientes de hasta 91 años.

Por lo menos luego de una terapia previa: de los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron lenalidomida /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de lenalidomida. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

NDMM: En términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (Rd Continua: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de reacciones adversas (p. ej., todas las reacciones adversas, reacciones adversas de grado 3/4, reacciones adversas graves) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (≤ 75 años). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en el sistema corporal de Trastornos generales y afecciones del sitio de administración se informaron de manera consistente con una frecuencia más alta (con una diferencia de al menos 5%) en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Las

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas de grado 3 o 4 en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluida la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos y los trastornos del sistema renal y urinario (incluida la insuficiencia renal) también se informaron de forma leve, pero constante, con mayor frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Infecciones e infestaciones, Trastornos cardíacos, Trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de reacciones adversas grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Las reacciones adversas serias se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

Lenalidomida ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como, por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de lenalidomida. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía.

Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir lenalidomida. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de lenalidomida durante esta evaluación.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que la toman. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuarla, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman lenalidomida no pueden donar esperma.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de lenalidomida para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 4.”

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), estreñimiento (40,5 %), diarrea (38,5 %), calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía◇, infección de las vías respiratorias altas◇, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◇, nasofaringitis, faringitis, bronquitis◇ Frecuentes Sepsis◇, sinusitis◇	Frecuentes Neumonía◇, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◇, celulitis◇, sepsis◇, bronquitis◇
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma basocelular,◇ Carcinoma epidermoide de piel,◇,*	Frecuentes Leucemia mieloide aguda◇, síndrome mielodisplásico◇, carcinoma epidermoide de piel,◇,** Poco frecuentes Leucemia aguda de células T◇, carcinoma basocelular,◇, síndrome de lisis tumoral

Acta No. 12 de 2020 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	Muy frecuentes Neutropenia,◇, trombocitopenia,◇, anemia◇, trastorno hemorrágico, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril,◇, pancitopenia◇ Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy frecuentes Neutropenia,◇, trombocitopenia,◇, anemia◇, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril,◇, pancitopenia◇, anemia hemolítica Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia◇, hiperglucemia, hipocalcemia◇, disminución del apetito, pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación◇, hipercalcemia+	Frecuentes Hipopotasemia◇, hiperglucemia, hipocalcemia◇, diabetes mellitus◇, hipofosfatemia, hiponatremia◇, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes	Frecuentes Accidente cerebrovascular◇, mareos, síncope Poco frecuentes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ataxia, alteración del equilibrio	Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes Cataratas, visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual	Frecuentes Cataratas Poco frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular◇, bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo)◇, fibrilación auricular◇, insuficiencia cardiaca congestiva◇, taquicardia, insuficiencia cardiaca◇, isquemia de miocardio◇
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇ Frecuentes Hipotensión◇, hipertensión, equimosis	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇ Frecuentes Vasculitis Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◇, epistaxis	Frecuentes Distrés respiratorio◇, disnea◇

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊, náuseas, vómitos, dispepsia Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia Poco frecuentes Colitis, tiflitis	Frecuentes Diarrea◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊, náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática◊ Poco frecuentes Fallo hepático	Frecuentes Colestasis◊, pruebas anormales de la función hepática◊ Poco frecuentes Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, prurito Frecuentes Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema Poco frecuentes Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	Frecuentes Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido	Frecuentes Debilidad muscular, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



	dolor de espalda◇), artralgia Frecuentes Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia	(incluido dolor de espalda◇) Poco frecuentes Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes Insuficiencia renal (incluida aguda) ◇ Frecuentes Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria Poco frecuentes Síndrome de Fanconi adquirido	Poco frecuentes Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga◇, edema (incluido edema periférico), pirexia◇, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes Dolor torácico, letargia	Frecuentes Fatiga◇, pirexia◇, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caídas, contusión	

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



◊ Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona
+ Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.

* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◊	Muy Frecuentes Neumonía ◊ Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◊, bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, ◊, neutropenia, ◊, leucopenias	Muy frecuentes Trombocitopenia, ◊, neutropenia, ◊, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril, ◊
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia ◊, disminución del apetito

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo,~
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo,◇, fibrilación auricular◇, insuficiencia cardiaca◇
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hematoma	Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◇, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Frecuentes Sequedad de boca, dispepsia	Frecuentes Diarrea◇, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito	Frecuentes Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor	Frecuentes Dolor de espalda◇

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



	musculoesquelético (incluido dolor de espalda◊ y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal◊
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	Frecuentes Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Frecuentes Caídas

◊Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.
~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida Rechazo del trasplante de órganos sólidos	
Trastornos endocrinos	Frecuentes	

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



	Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B citolítica/colestásica mixta	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su administración, ya que ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. La notificación puede ser realizada por los profesionales de la salud a través de:

El portal de INVIMA-Reporte en Línea:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





<https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html> y/o a través del correo de FARMACOVIGILANCIA - BIOTOSCANA: farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Nuevas interacciones

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg una vez al día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %-28,2 %]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estatinas

Cuando se administran estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

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 y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión V01, conforme a unificación Acta 18 2019 SEM_Ene2020

Nueva dosificación

El tratamiento con lenalidomida debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

Mieloma Múltiple en combinación con dexametasona

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de las dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<25 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

- Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días del 1 al 28, cada 28 días

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)
--	---

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dL en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con lenalidomida.

- Reacción de exacerbación tumoral

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio del médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado ≤ 1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de grado 1 y 2.

Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

- **Población pediátrica**

Lenalidomida no se debe utilizar en menores de 18 años, dado que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos pacientes.

- **Población de edad avanzada**

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes con insuficiencia renal**

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min)	10 mg cada 24 horas ¹
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg cada 48 horas
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg cada 24 horas. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

1 La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min)	Dosis inicial	5 mg cada 24 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 24 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Nivel de dosis -2*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	5 mg cada 48 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis) En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Dosis inicial	5 mg tres veces por semana (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

* Etapas de reducción de las dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Toxicidad embrionaria y fetal

Lenalidomida es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

Lenalidomida sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con lenalidomida.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de lenalidomida, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben lenalidomida y por hasta 28 días después de discontinuar lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman lenalidomida no deben donar esperma.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con lenalidomida y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a lenalidomida.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal, lenalidomida sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- **Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.**
- **Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.**
- **Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar lenalidomida a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.**

Toxicidad hematológica

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Indicar a los pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que toman lenalidomida deben realizarse recuentos sanguíneos completos al inicio, y luego, de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman lenalidomida en combinación con dexametasona para Mieloma múltiple (MM) deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman lenalidomida para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscritos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224).

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con lenalidomida. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con lenalidomida y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó trombosis venosa profunda (TVP) como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd [tratamiento continuo], Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas] y MPT [grupo de melfalán/prednisona/talidomida], respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de embolia pulmonar (EP) fue similar entre las ramas Rd Continuo, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El infarto de miocardio 1,7% y el Accidente cerebrovascular (ACV) 2,3% aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continua, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continua y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas Rd Continua y Rd18 combinada. Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben lenalidomida.

Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Aumento de mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único lenalidomida aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de lenalidomida. Lenalidomida no está indicada ni tampoco recomendada para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían lenalidomida, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LMA (Leucemia Mieloide Aguda) y síndromes mielodisplásicos (SMD). El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM (mieloma múltiple recién diagnosticado) que recibían lenalidomida en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT o trasplante autólogo de células madre (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de lenalidomida /dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.

Los pacientes que recibieron terapia con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con lenalidomida de duración fija.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con lenalidomida.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de lenalidomida si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones Alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves. Se han notificado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas.

Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Lenalidomida no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En pacientes con reacciones de llamarada de Grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con lenalidomida. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de lenalidomida o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo (factor estimulante de colonias de granulocitos), se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Infección con o sin neutropenia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Cataratas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

Lenalidomida puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Lenalidomida es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anormalidades externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anormalidades del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones. Derive a la paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Uso en madres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en Poblaciones Específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Lenalidomida se ha utilizado en estudios clínicos de MM (mieloma múltiple) en pacientes de hasta 91 años.

Por lo menos luego de una terapia previa: de los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron lenalidomida /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de lenalidomida. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NDMM: En términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (Rd Continua: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de reacciones adversas (p. ej., todas las reacciones adversas, reacciones adversas de grado 3/4, reacciones adversas graves) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes ($\leq$ 75 años). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en el sistema corporal de Trastornos generales y afecciones del sitio de administración se informaron de manera consistente con una frecuencia más alta (con una diferencia de al menos 5%) en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluida la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos y los trastornos del sistema renal y urinario (incluida la insuficiencia renal) también se informaron de forma leve, pero constante, con mayor frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Infecciones e infestaciones, Trastornos cardíacos, Trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de reacciones adversas grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Las reacciones adversas serias se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

Lenalidomida ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como, por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de lenalidomida. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía.

Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir lenalidomida. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anormalidad en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de lenalidomida durante esta evaluación.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que la toman. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuarla, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman lenalidomida no pueden donar espermatozoides.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de lenalidomida para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 4.”

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), estreñimiento (40,5 %), diarrea (38,5 %), calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada

Sistema de Clasificación de Órganos	de de	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	e	Muy frecuentes Neumonía $\diamond$, infección de las vías respiratorias	Frecuentes Neumonía $\diamond$, infecciones

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	altas◇, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◇, nasofaringitis, faringitis, bronquitis◇ Frecuentes Sepsis◇, sinusitis◇	bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◇, celulitis◇, sepsis◇, bronquitis◇
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma basocelular,◇ Carcinoma epidermoide de piel,◇,*	Frecuentes Leucemia mieloide aguda◇, síndrome mielodisplásico◇, carcinoma epidermoide de piel,◇,** Poco frecuentes Leucemia aguda de células T◇, carcinoma basocelular,◇, síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia,◇, trombocitopenia,◇, anemia◇, trastorno hemorrágico, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril,◇, pancitopenia◇ Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy frecuentes Neutropenia,◇, trombocitopenia,◇, anemia◇, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril,◇, pancitopenia◇, anemia hemolítica Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad	

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia ◊, hiperglucemia , hipocalcemia ◊, disminución del apetito , pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia , hiperuricemia , deshidratación ◊, hipercalcemia +	Frecuentes Hipopotasemia ◊, hiperglucemia , hipocalcemia ◊, diabetes mellitus ◊, hipofosfatemia , hiponatremia ◊, hiperuricemia , gota, disminución del apetito , pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio	Frecuentes Accidente cerebrovascular ◊, mareos, síncope Poco frecuentes Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes Cataratas, visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual	Frecuentes Cataratas Poco frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular ◊, bradicardia Poco frecuentes	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo), ◊, fibrilación auricular ◊, insuficiencia cardiaca

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





	Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	congestiva◇, taquicardia, insuficiencia cardíaca◇, isquemia de miocardio◇
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇ Frecuentes Hipotensión◇, hipertensión, equimosis	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇ Frecuentes Vasculitis Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◇, epistaxis	Frecuentes Distrés respiratorio◇, disnea◇
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◇, estreñimiento◇, dolor abdominal◇, náuseas, vómitos, dispepsia Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia Poco frecuentes	Frecuentes Diarrea◇, estreñimiento◇, dolor abdominal◇, náuseas, vómitos

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



	Colitis, tiflitis	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática ◊ Poco frecuentes Fallo hepático	Frecuentes Colestasis ◊, pruebas anormales de la función hepática ◊ Poco frecuentes Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, prurito Frecuentes Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema Poco frecuentes Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	Frecuentes Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor óseo ◊, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda) ◊, artralgia Frecuentes Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia	Frecuentes Debilidad muscular, dolor óseo ◊, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda) ◊ Poco frecuentes Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes Insuficiencia renal (incluida aguda) ◊ Frecuentes Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria	Poco frecuentes Necrosis tubular renal

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Poco frecuentes Síndrome de Fanconi adquirido	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga◊, edema (incluido edema periférico), pirexia◊, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes Dolor torácico, letargia	Frecuentes Fatiga◊, pirexia◊, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caídas, contusión	

◊Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

+ Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.

*Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◇	Muy Frecuentes Neumonía ◇ Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ◇, bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, ◇, neutropenia, ◇, leucopenias	Muy frecuentes Trombocitopenia, ◇, neutropenia, ◇, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril, ◇
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia ◇, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo ◇, ~
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardiacos		Frecuentes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Infarto de miocardio agudo,◇, fibrilación auricular◇, insuficiencia cardíaca◇
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hematoma	Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,◇
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◇, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Frecuentes Sequedad de boca, dispepsia	Frecuentes Diarrea◇, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito	Frecuentes Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda◇ y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	Frecuentes Dolor de espalda◇

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal◇
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	Frecuentes Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Frecuentes Caídas

◇Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.

~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida Rechazo del trasplante de órganos sólidos	

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B citolítica/colestásica mixta	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su administración, ya que ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. La notificación puede ser realizada por los profesionales de la salud a través de:

El portal de INVIMA-Reporte en Línea:

<https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html> y/o a través del correo de FARMACOVIGILANCIA - BIOTOSCANA: farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Nuevas interacciones

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Digoxina

La administración concomitante de 10 mg una vez al día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %-28,2 %]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Estatinas

Cuando se administran estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

3.1.9.6. PRIMOVIST® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20030187
Radicado : 20201024938
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada mL contiene 0.25 mmol de Acido Gadoxetico Disodico (GD-EOB-DTPA)equivalente a 181,430 mg de GD-EOB-DTPA sal disodica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Medicamento de contraste para la obtención de imágenes de resonancia magnética del hígado ponderadas en t1. En la obtención dinámica y retardada de imágenes, primovist mejora la detección de lesiones (por ejemplo, número, tamaño, distribución segmentaria y visualización), y proporciona información adicional con respecto a la clasificación y la caracterización de lesiones hepáticas focales, mediante la cual se muestra la confianza diagnóstica.

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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 09
- Información para Prescribir Versión 09

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa.

La dosis se administra como inyección en bolo intravenoso.

Después de la inyección del medio de contraste, la cánula/línea intravenosa debe purgarse con solución salina fisiológica.

Después de la inyección en bolo de Primovist, la obtención dinámica de imágenes durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio utiliza las diferentes pautas de realce temporal de los distintos tipos de lesión hepática para obtener información acerca de su clasificación (benigna o maligna) y su caracterización específica. Además, mejora la visualización de lesiones hepáticas hipervasculares.

La fase retardada (hepatocitos) comienza aproximadamente 10 minutos después de la inyección (en estudios confirmatorios, la mayoría de los datos se obtuvo 20 minutos después de la inyección), con una ventana de obtención de imágenes que dura por lo menos 120 minutos. La ventana de obtención de imágenes se reduce a 60 minutos en los pacientes que precisan hemodiálisis y en los pacientes con valores de bilirrubina aumentados (>3 mg/dL).

Para instrucciones adicionales, ver la sección "Instrucciones de uso y manejo".

Pauta posológica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.1 mL de Primovist por kg de peso corporal (equivalente a 25 μ mol de ácido gadoxético por kg de peso corporal).

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**
- **Inserto Versión 09**
- **Información para Prescribir Versión 09**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa.

La dosis se administra como inyección en bolo intravenoso.

Después de la inyección del medio de contraste, la cánula/línea intravenosa debe purgarse con solución salina fisiológica.

Después de la inyección en bolo de Primovist, la obtención dinámica de imágenes durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio utiliza las diferentes pautas de realce temporal de los distintos tipos de lesión hepática para obtener información acerca de su clasificación (benigna o maligna) y su caracterización específica. Además, mejora la visualización de lesiones hepáticas hipervasculares.

La fase retardada (hepatocitos) comienza aproximadamente 10 minutos después de la inyección (en estudios confirmatorios, la mayoría de los datos se obtuvo 20 minutos después de la inyección), con una ventana de obtención de imágenes que dura por lo menos 120 minutos. La ventana de obtención de imágenes se reduce a 60 minutos en los pacientes que precisan hemodiálisis y en los pacientes con valores de bilirrubina aumentados (>3 mg/dL).

Para instrucciones adicionales, ver la sección "Instrucciones de uso y manejo".

Pauta posológica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





0.1 mL de Primovist por kg de peso corporal (equivalente a 25 μ mol de ácido gadoxético por kg de peso corporal).

3.1.9.7. AMINOPLASMAL B. BRAUN 10%

Expediente : 20086181
Radicado : 20201026194
Fecha : 12/02/2020
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada 1000 mL de solución contienen: Isoleucina 5,0g; Leucina 8,9g; Lisina acetato 5,74g (equivalente a lisina 4,07); Lisina monohidrato 3,12g (equivalente a lisina 2,78g); Metionina 4,4g; Fenilalanina 4,7g; Treonina 4,2g; Triptófano 1,6g; Valina 6,2g; Arginina 11,5g; Histidina 3,0g; Alanina 10,5g; Glicina 12,0g; Ácido Aspártico 5,6g; Ácido Glutámico 7,2g; Prolina 5,5g; Serina 2,3g; Tirosina 0,4g.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Fuente de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada. En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. Ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. Ej., shock) hipoxia acidosis metabólica hepatopatía avanzada insuficiencia renal grave sin acceso a la hemodiálisis o la hemofiltración uso en niños menores de 2 años contraindicaciones generales para la terapia por infusión: - insuficiencia cardíaca no compensada - eedema pulmonar agudo - hiperhidratación.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias: aminoplasmal b. Braun 10% debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos, en casos de trastornos del metabolismo ácido de un origen distinto al mencionado bajo contraindicaciones. La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral. En casos de hipocalemia y/o hiponatremia deben administrarse las cantidades adecuadas de potasio y/o sodio. En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales. Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica. Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (bun, creatinina). El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática. Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca. Aminoplasmal b. Braun 10% puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos. El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

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 “otras secciones”

Nueva dosificación

Posología

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1,0–2,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
 $\triangleq$ 10 – 20 mL/ kg de peso corporal
 $\triangleq$ 700 - 1400 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h
 $\triangleq$ 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h
 $\triangleq$ 1,17 mL/ min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad
Aminoplasma 10% está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años
1,5 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
 $\triangleq$ 15 mL/ kg de peso corporal

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años

1,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
 $\triangleq$ 10 mL/ kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos

Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h
 $\triangleq$ 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/ hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasma 10% está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Solamente para perfusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes.
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, cuyo origen sea diferente a lo mencionado en la sección de Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para que la nutrición parenteral sea completa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: náuseas, vómitos

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Otras secciones

Interacciones

Ninguna conocida.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados respecto al uso de Aminoplasmal 10% en mujeres embarazadas. De ser necesario, se puede considerar el uso del medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Los aminoácidos/metabolitos se excretan en la leche materna pero no se esperan efectos en el recién nacido/ niño lactante con las dosis terapéuticas del Aminoplasmal 10%.

No obstante, la lactancia no está recomendada en madres que reciben nutrición parenteral.

Fertilidad

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos disponibles.

Efectos en la conducción y uso de máquinas
No relevantes.

Sobredosis

Síntomas de sobredosis de líquidos

La sobredosis o las velocidades de perfusión excesivas pueden producir hiperhidratación, desequilibrio electrolítico y edema pulmonar.

Síntomas de sobredosis de aminoácidos

La sobredosis o las velocidades de perfusión excesivas pueden producir reacciones de intolerancia que se manifiestan en forma de náuseas, vómitos, temblores, cefalea, acidosis metabólica, hiperamonemia y pérdida renal de aminoácidos.

Tratamiento

Si se presentan reacciones de intolerancia, la perfusión de aminoácidos debe interrumpirse temporalmente y reanudarse luego con una velocidad de perfusión menor.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Soluciones para nutrición parenteral, aminoácidos.

Código ATC: B05B A01

Mecanismo de acción

El objetivo de la nutrición parenteral es proporcionar todos los nutrientes necesarios para el desarrollo, el mantenimiento y la regeneración de los tejidos corporales, etc.

Los aminoácidos son de especial importancia, ya que son parcialmente esenciales para la síntesis de proteínas. Los aminoácidos administrados por vía intravenosa se incorporan al respectivo compartimento intravascular e intracelular. Tanto los aminoácidos endógenos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como los exógenos sirven de sustrato para la síntesis de proteínas funcionales y estructurales.

Para prevenir que los aminoácidos se metabolicen produciendo energía y también para proveer energía a otros procesos orgánicos que la requieren, es necesario suministrar energía no proteica simultáneamente (en forma de carbohidratos o grasas).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Debido a que este medicamento se administra por infusión intravenosa, la biodisponibilidad de los aminoácidos que contiene la solución es del 100%.

Distribución

Los aminoácidos están incorporados en los diferentes tejidos del cuerpo en forma de proteínas. Además cada aminoácido está presente en su forma libre en la sangre y en las células.

La composición de la solución de aminoácidos es el resultado de investigaciones clínicas sobre el metabolismo de los aminoácidos que se administran por vía intravenosa. Las cantidades de aminoácidos que contiene la solución se han elegido para obtener un aumento homogéneo en la concentración de todos los aminoácidos plasmáticos. Por lo tanto la proporción fisiológica de los aminoácidos plasmáticos (homeostasis) se mantiene durante la infusión del medicamento. El desarrollo y crecimiento normal del feto depende del suministro continuo de aminoácidos de la madre al feto. La placenta permite la transferencia de aminoácidos entre las dos circulaciones.

Biotransformación

Los aminoácidos que no se utilizan para la síntesis de proteínas se metabolizan como sigue; el grupo amino es separado del esqueleto carbonado por transaminación. La cadena carbonada se oxida directamente a CO_2 o se utiliza como sustrato para la gluconeogénesis en el hígado. El grupo amino también se metaboliza a urea en el hígado.

Eliminación

Solo pequeñas cantidades de los aminoácidos se excretan inalteradas en la orina.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos disponibles para los componentes individuales del medicamento indican que con las dosis convencionales no hay riesgo especial en humanos. Esta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

información proviene de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad de la reproducción y el desarrollo.

Por consiguiente no se esperan reacciones tóxicas, siempre y cuando se cumplan estrictamente las indicaciones, contraindicaciones y recomendaciones posológicas.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Acetilcisteína, Ácido cítrico monohidrato (para el ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables.

Incompatibilidades

Aminoplasmal 10% solo se debe mezclar con otros nutrientes como carbohidratos, lípidos, vitaminas y oligoelementos, con los cuales se ha establecido la compatibilidad. Contacte al fabricante para confirmar el detalle de la compatibilidad y la vida útil de las mezclas con otros aditivos como electrolitos, oligoelementos y vitaminas.

Vida útil

Sin abrir: 3 años

Después de la primera apertura: El medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Después de mezclar con aditivos

Desde un punto de vista microbiológico, las mezclas deben administrarse inmediatamente después de su preparación. Si no se administran inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación de las mezclas antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2°C y 8°C, excepto si la mezcla se realizó en condiciones asépticas controladas y validadas.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar en su envase y empaque original a temperatura no mayor a 30°C.
No congelar.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Cuando la solución se almacena a temperatura inferior a 15 °C se pueden formar cristales. Éstos se disuelven fácilmente con calentamiento suave hasta 25 °C. Se debe agitar suavemente el envase para asegurar la completa disolución y homogeneidad en la solución.

Presentaciones comerciales

Frascos de vidrio tipo II con tapón de goma conteniendo 500 mL, en caja por 10 unidades.

Condiciones de uso y eliminación

Solo se debe utilizar si la solución es transparente, de incolora a ligeramente pajiza y si el frasco y su cierre no están dañados.

Para la administración se debe utilizar un equipo de infusión intravenosa estéril.

Recipiente para un solo uso. Descartar todo contenido no usado.

Ninguna precaución especial para su eliminación.

Si en el contexto de una nutrición parenteral completa fuera necesario agregar a este medicamento otros nutrientes como carbohidratos, lípidos, vitaminas, electrolitos y oligoelementos, la mezcla debe hacerse en estrictas condiciones de asepsia porque esta favorece el crecimiento microbiano. Mezclar bien después de agregar cualquier aditivo. Prestar particular atención a la compatibilidad.

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 “otras secciones”**

Nueva dosificación

Posología

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria

1,0–2,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
± 10 – 20 mL/ kg de peso corporal
± 700 - 1400 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h
± 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h
± 1,17 mL/ min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad
Aminoplasmal 10% está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años

1,5 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
± 15 mL/ kg de peso corporal

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años

1,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal
± 10 mL/ kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h
± 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h.

Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/ hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasma 10% está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Solamente para perfusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes.
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.**

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Nuevas precauciones o advertencias

El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, cuyo origen sea diferente a lo mencionado en la sección de Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para que la nutrición parenteral sea completa.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: náuseas, vómitos

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Otras secciones

Interacciones

Ninguna conocida.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados respecto al uso de Aminoplasma 10% en mujeres embarazadas. De ser necesario, se puede considerar el uso del medicamento durante el embarazo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Los aminoácidos/metabolitos se excretan en la leche materna pero no se esperan efectos en el recién nacido/ niño lactante con las dosis terapéuticas del Aminoplasmal 10%.

No obstante, la lactancia no está recomendada en madres que reciben nutrición parenteral.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

No relevantes.

Sobredosis

Síntomas de sobredosis de líquidos

La sobredosis o las velocidades de perfusión excesivas pueden producir hiperhidratación, desequilibrio electrolítico y edema pulmonar.

Síntomas de sobredosis de aminoácidos

La sobredosis o las velocidades de perfusión excesivas pueden producir reacciones de intolerancia que se manifiestan en forma de náuseas, vómitos, temblores, cefalea, acidosis metabólica, hiperamonemia y pérdida renal de aminoácidos.

Tratamiento

Si se presentan reacciones de intolerancia, la perfusión de aminoácidos debe interrumpirse temporalmente y reanudarse luego con una velocidad de perfusión menor.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Soluciones para nutrición parenteral, aminoácidos.
Código ATC: B05B A01**

Mecanismo de acción

El objetivo de la nutrición parenteral es proporcionar todos los nutrientes necesarios para el desarrollo, el mantenimiento y la regeneración de los tejidos corporales, etc.

Los aminoácidos son de especial importancia, ya que son parcialmente esenciales para la síntesis de proteínas. Los aminoácidos administrados por vía intravenosa se incorporan al respectivo compartimento intravascular e intracelular. Tanto los aminoácidos endógenos como los exógenos sirven de sustrato para la síntesis de proteínas funcionales y estructurales.

Para prevenir que los aminoácidos se metabolicen produciendo energía y también para proveer energía a otros procesos orgánicos que la requieren, es necesario suministrar energía no proteica simultáneamente (en forma de carbohidratos o grasas).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Debido a que este medicamento se administra por infusión intravenosa, la biodisponibilidad de los aminoácidos que contiene la solución es del 100%.

Distribución

Los aminoácidos están incorporados en los diferentes tejidos del cuerpo en forma de proteínas. Además cada aminoácido está presente en su forma libre en la sangre y en las células.

La composición de la solución de aminoácidos es el resultado de investigaciones clínicas sobre el metabolismo de los aminoácidos que se administran por vía intravenosa. Las cantidades de aminoácidos que contiene la solución se han elegido para obtener un aumento homogéneo en la concentración de todos los aminoácidos plasmáticos. Por lo tanto la proporción fisiológica de los aminoácidos plasmáticos (homeostasis) se mantiene durante la infusión del medicamento. El desarrollo y crecimiento normal del feto depende del suministro continuo de aminoácidos de la madre al feto. La placenta permite la transferencia de aminoácidos entre las dos circulaciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biotransformación

Los aminoácidos que no se utilizan para la síntesis de proteínas se metabolizan como sigue; el grupo amino es separado del esqueleto carbonado por transaminación. La cadena carbonada se oxida directamente a CO₂ o se utiliza como sustrato para la gluconeogénesis en el hígado. El grupo amino también se metaboliza a urea en el hígado.

Eliminación

Solo pequeñas cantidades de los aminoácidos se excretan inalteradas en la orina.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos disponibles para los componentes individuales del medicamento indican que con las dosis convencionales no hay riesgo especial en humanos. Esta información proviene de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad de la reproducción y el desarrollo.

Por consiguiente no se esperan reacciones tóxicas, siempre y cuando se cumplan estrictamente las indicaciones, contraindicaciones y recomendaciones posológicas.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Acetilcisteína, Ácido cítrico monohidrato (para el ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables.

Incompatibilidades

Aminoplasmal 10% solo se debe mezclar con otros nutrientes como carbohidratos, lípidos, vitaminas y oligoelementos, con los cuales se ha establecido la compatibilidad. Contacte al fabricante para confirmar el detalle de la compatibilidad y la vida útil de las mezclas con otros aditivos como electrolitos, oligoelementos y vitaminas.

Vida útil

Sin abrir: 3 años

Después de la primera apertura: El medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de mezclar con aditivos

Desde un punto de vista microbiológico, las mezclas deben administrarse inmediatamente después de su preparación. Si no se administran inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación de las mezclas antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2°C y 8°C, excepto si la mezcla se realizó en condiciones asépticas controladas y validadas.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar en su envase y empaque original a temperatura no mayor a 30°C.
No congelar.

Cuando la solución se almacena a temperatura inferior a 15 °C se pueden formar cristales. Éstos se disuelven fácilmente con calentamiento suave hasta 25 °C. Se debe agitar suavemente el envase para asegurar la completa disolución y homogeneidad en la solución.

Presentaciones comerciales

Fascos de vidrio tipo II con tapón de goma conteniendo 500 mL, en caja por 10 unidades.

Condiciones de uso y eliminación

Solo se debe utilizar si la solución es transparente, de incolora a ligeramente pajiza y si el frasco y su cierre no están dañados.

Para la administración se debe utilizar un equipo de infusión intravenosa estéril.

Recipiente para un solo uso. Descartar todo contenido no usado.

Ninguna precaución especial para su eliminación.

Si en el contexto de una nutrición parenteral completa fuera necesario agregar a este medicamento otros nutrientes como carbohidratos, lípidos, vitaminas, electrolitos y oligoelementos, la mezcla debe hacerse en estrictas condiciones de asepsia porque esta favorece el crecimiento microbiano. Mezclar bien después de agregar cualquier aditivo. Prestar particular atención a la compatibilidad.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.8. ICLUSIG® 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20129443
Radicado : 20201027859
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Pint Pharma International S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Ponatinib Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Ponatinib está indicado en pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (Imc) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación t315i
- leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo (Ila ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación t315i

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar iclusig si:

- padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal.
- tiene antecedentes de alcoholismo
- ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo qt

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- tiene la tensión arterial alta
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- tuvo o puede ahora tener una infección por hepatitis b. Lo anterior se debe a que iclusig puede ocasionar la reactivación del virus de la hepatitis b, el cual puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán monitoreados cuidadosamente por su médico en búsqueda de síntomas de infección antes de iniciar el tratamiento.
- Se deben realizar:
- evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- un análisis de sangre completo esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

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 3.0
- Información para Prescribir Versión 3.0

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas de 15 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares.

También se debe considerar la interrupción de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. No hay suficientes datos disponibles para hacer recomendaciones formales sobre la reducción de la dosis (cuando no se produce un acontecimiento adverso) en pacientes con LMC en fase crónica (FC) que han logrado una respuesta citogenética mayor. Si se estima una reducción de la dosis, hay que tomar en consideración los siguientes factores en la evaluación del beneficio-riesgo: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas de 15 mg.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ($\text{RAN}^* < 1,0 \times 10^9 /\text{l}$) y trombocitopenia (plaquetas $< 50 \times 10^9 /\text{l}$) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

$\text{RAN}^* < 1,0 \times 10^9 /\text{l}$. o plaquetas $< 50 \times 10^9 /\text{l}$	Primer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un $\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9 /\text{l}$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /\text{l}$
	Segundo episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un $\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9 /\text{l}$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /\text{l}$
	Tercer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un $\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9 /\text{l}$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 /\text{l}$
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

En un paciente en el que se sospeche el desarrollo de un evento arterial oclusivo o de tromboembolismo venoso, se debe interrumpir Iclusig de inmediato. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa

Pancreatitis de grado 2 o elevación	Continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 ($> 2,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Suspender Iclusig
* LSNC = límite superior de la normalidad del Instituto	

Toxicidad hepática

Puede que se requiera interrupción o de la dosis tal como se describe en la tabla 3.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Modificaciones a la dosis recomendada para toxicidad hepática

Elevación de la transaminasa hepática $> 3 \times \text{LSNC}^*$ Grado 2 persistente (mayor de 7 días) Grado tres o más alto	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática. • Reiniciar Iclusig a 30 mg tras recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 3 \times \text{LSNC}$), o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reiniciar a 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1, o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 15 mg: • Descontinuar Iclusig
Elevación de la AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSNC}$ concurrente con una elevación de bilirrubina $> 2 \times \text{LSNC}$ y fosfatasa alcalina $< 2 \times \text{LSNC}$	Descontinuar Iclusig

*LSNC = límite superior de la normalidad del Laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad = 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda precaución cuando se administra Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una depuración de creatinina estimada = 50 ml/min pueden recibir de manera segura Iclusig sin ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con una depuración de creatinina estimada < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras. Los pacientes no deben aplastar ni disolver las tabletas. Incluso puede tomarse con o sin alimentos.

Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco.

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**
- **Inserto Versión 3.0**
- **Información para Prescribir Versión 3.0**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas de 15 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares.

También se debe considerar la interrupción de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. No hay suficientes datos disponibles para hacer recomendaciones formales sobre la reducción de la dosis (cuando no se produce un acontecimiento adverso) en pacientes con LMC en fase crónica (FC) que han logrado una respuesta citogenética mayor. Si se estima una reducción de la dosis, hay que tomar en consideración los siguientes factores en la evaluación del beneficio-riesgo: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas de 15 mg.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ($RAN^* < 1,0 \times 10^9 /l$) y trombocitopenia (plaquetas $< 50 \times 10^9 /l$) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

RAN* < $1,0 \times 10^9/l$. o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	Primer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Segundo episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Tercer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

En un paciente en el que se sospeche el desarrollo de un evento arterial oclusivo o de un tromboembolismo venoso, se debe interrumpir Iclusig de inmediato. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa

Pancreatitis de grado 2 o elevación	Continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 ($> 2,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Suspender Iclusig
$^* \text{LSNC} =$ límite superior de la normalidad del Instituto	

Toxicidad hepática

Puede que se requiera interrupción o de la dosis tal como se describe en la tabla 3.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Modificaciones a la dosis recomendada para toxicidad hepática

Elevación de la transaminasa hepática > 3 x LSNC* Grado 2 persistente (mayor de 7 días) Grado tres o más alto	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática. • Reiniciar Iclusig a 30 mg tras recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 x LSNC), o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reiniciar a 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 15 mg: • Descontinuar Iclusig
Elevación de la AST o ALT ≥ 3 x LSNC concurrente con una elevación de bilirrubina > 2 x LSNC y fosfatasa alcalina < 2 x LSNC	Descontinuar Iclusig

*LSNC = límite superior de la normalidad del Laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad = 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda precaución cuando se administra Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una depuración de creatinina estimada = 50 ml/min pueden recibir de manera segura Iclusig sin ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con una depuración de creatinina estimada < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras. Los pacientes no deben aplastar ni disolver las tabletas. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos.

Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco.

3.1.9.9. MICARDIS® COMPRIMIDOS 40 mg MICARDIS® COMPRIMIDOS 80 mg

Expediente : 19988586 / 19901852
Radicado : 20201030379 / 20201030383
Fecha : 17/02/2020
Interesado : BoehringerIngelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo

Lactancia

Obstrucción biliar

Insuficiencia hepática grave

Menores de 18 años

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





A combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)

Hipertensión renovascular

Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Cuando se administra micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis? Debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

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



- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2013JUN17_V16 MOD
- Información para Prescribir Versión V_16 MOD

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Adultos

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. En algunos casos, una dosis diaria de 20 mg. puede dar buen resultado. En los casos en los que no se logra la disminución necesaria de la presión arterial, se puede aumentar la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Como alternativa, el telmisartán se puede administrar combinado con diuréticos tiazídicos, por ej., hidroclorotiazida, que ha mostrado efecto coadyuvante en la disminución de la presión arterial. Si se considera necesario aumentar la dosis de telmisartán, tener en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, por lo general, después de 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento

En los pacientes con hipertensión severa, el tratamiento con telmisartán a dosis máximas de 160 mg como monoterapia o combinado con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg tuvo buena tolerancia y efecto.

Reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular

La dosis recomendada es 80 mg. una vez al día. Se desconoce si dosis menores que 80 mg son eficaces para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular.

Al empezar el tratamiento con telmisartán para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular, es aconsejable monitorear la presión arterial, y modificar la dosis de los medicamentos antihipertensivos según la necesidad.

MICARDIS[®] se puede tomar con la comida o lejos de ella.

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal, ni siquiera para los hemodializados

El telmisartán no se elimina por hemodiálisis.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la pauta posológica de telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez al día.

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis.

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS[®] en los menores de 18 años.

Nuevas reacciones adversas

Efectos secundarios

En ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión arterial, la incidencia global de los eventos adversos informados con telmisartán (41,4%) fue similar a la informada en el grupo placebo (43,9%). La incidencia de los eventos adversos no tuvo relación con la dosis, ni con el género, la edad o la raza de los pacientes.

El perfil de seguridad de MICARDIS[®] en los pacientes tratados para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular fue concordante con el obtenido en los pacientes hipertensos.

Las reacciones adversas medicamentosas que se enumeran a continuación se recopilieron de ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión, y de informes posventa. El listado también incluye los eventos adversos graves y los que determinaron la interrupción del tratamiento que se informaron en tres ensayos clínicos a largo plazo de 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción del riesgo de la morbilidad cardiovascular durante un período máximo de 6 años.

Infecciones e infestaciones

Infecciones de las vías urinarias (cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores, sepsis con desenlace fatal

Trastornos del sistema hematológico y linfático

Anemia, eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos
Insomnio, depresión, angustia

Trastornos del sistema nervioso
Síncope (desvanecimiento)

Trastornos visuales
Alteración de la vista

Trastornos del oído y el laberinto
Vértigo

Trastornos cardíacos
Bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares
Hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino
Disnea

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, sequedad de boca, malestar estomacal

Trastornos hepato biliares
Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos*
* La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán, conocidos por la experiencia posventa, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito, hiperhidrosis, exantema, angioedema (con desenlace fatal), eccema, eritema, urticaria, erupción causada por fármacos, erupción dérmica tóxica

Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
Dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia, artralgia, dolor en las extremidades (dolor de piernas), dolor de tendones (síntomas tipo tendinitis)

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal con insuficiencia renal aguda (ver también Advertencias y precauciones especiales)

Trastornos generales y del sitio de administración

Dolor de pecho, astenia (debilidad), síntomas tipo gripe

Laboratorio

Aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del ácido úrico en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) en sangre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado retirar de la posología lo relacionado con reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular o allegar la información que la sustente.

La Sala considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la morbilidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción DE RIESGO cardiovascular no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

**3.1.9.10. FELDENE FLASH 20MG TABLETAS
FELDENE INTRAMUSCULAR 40MG**

Expediente : 45777 / 224257
Radicado : 20201036248 / 20201036254
Fecha : 21/02/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam
- Cada 2 mL contiene 40 mg de Piroxicam

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Solución inyectable

Indicaciones:

Antiinflamatorio

Contraindicaciones:

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico, (asa), debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribirversión CDSv15.0 del 01 de Noviembre de 2019
- Texto resumido de cajas

Nueva dosificación

Posología.

Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante. La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes puede mantener con 10 mg al día.

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves. El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves. El tratamiento debe comenzar con 40 mg al día durante los primeros dos días administrados en dosis única o en dosis divididas. Durante los restantes 7 a 14 días del periodo de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria.

Dismenorrea.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para la dismenorrea cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar dismenorrea en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves. El tratamiento de la dismenorrea primaria se inicia tan pronto como aparezcan los síntomas con una dosis inicial recomendada de 40 mg administrada como dosis única diaria durante los primeros dos días. El tratamiento se puede continuar en lo sucesivo con una dosis única diaria de 20 mg durante los siguientes tres días si es necesario.

Inflamación del tracto respiratorio superior

La dosis para adultos es de 20 mg por vía oral y una vez al día durante cinco a siete días.

Uso en niños mayores de 12 años.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Para niños mayores de 12 años con un peso corporal superior a 46 kg, 20 mg al día.

Administración.

Oral (forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Intramuscular.

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada.

La posología diaria total de piroxicam administrado en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Manejo del dolor periperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar.

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal.

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida.

Uso con anticoagulantes orales.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina /cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

Generales.

Pacientes con fenilcetonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamientos sintomáticos. Cuando se dan a pacientes que sufren este tipo de patología se debe considerarla terapia antibacteriana concomitante adecuada.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg.

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido. La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero en la mayoría de los casos no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la aparición de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos hematológico y del sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, reacciones anorrectales a los supositorios que se presentan como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y casos raros de hemorragia rectal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito

Trastornos hepatobiliares: hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas.

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Pruebas complementarias: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, disminución de peso, aumento de peso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar de indicaciones “Inflamación del tracto respiratorio superior”, tal como se menciona en el Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.3.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Manejo del dolor periperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario.

Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar.

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal.

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida.

Uso con anticoagulantes orales.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia. Gly no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina /cumarina y nuevos anticoagulantes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

Generales.

Pacientes con fenilcetonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamientos sintomáticos. Cuando se dan a pacientes que sufren este tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg.

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y niños prematuros

Otras advertencias:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido.

La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero en la mayoría de los casos no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la aparición de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos hematológico y del sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardiacos: palpitaciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, reacciones anorrectales a los supositorios que se presentan como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y casos raros de hemorragia rectal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito

Trastornos hepatobiliares: hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas.

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Pruebas complementarias: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, disminución de peso, aumento de peso.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que conceptua sobre la información completa, no resúmenes, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

3.1.9.11. BRIDION® 200mg/ 2mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20006959
Radicado : 20201039680
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Merck Sharp &Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada 2 mL de solución inyectable contiene Sugammadex

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia

Advertencias: monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación. Bloqueo neuromuscular prolongado. No debe emplearse en relajantes musculares diferentes a rocuronio y vecuronio. Tiempos de espera para la administración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex. Deterioro renal. Interacciones causadas por el efecto duradero del rocuronio o del vecuronio.

No se ha investigado su uso en unidad de cuidados intensivos (uci) ni en neonatos de menos de 30 días. En reversión inmediata del bloqueo neuromuscular este solo se emplea para rocuronio.

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
- Información para Prescribir versión 08-2019

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



Nueva dosificación

Posología y método de administración

Sugammadex sólo debería ser administrado por un anestesista o bajo su supervisión. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.

La dosis recomendada de Sugammadex depende del nivel del bloqueo neuromuscular que se va a revertir.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

Sugammadex puede ser utilizado para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos:

Reversión de rutina:

Se recomienda una dosis de 4 mg/Kg de Sugammadex si la recuperación ha alcanzado por lo menos 1-2 recuentos postetánicos (RPT) después del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos.

Se recomienda una dosis de 2 mg/Kg de Sugammadex en el caso de recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos.

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana ligeramente más rápida del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/Kg de Sugammadex. Cuando se administran 16 mg/Kg de Sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/Kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos para recomendar el uso de Sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de Sugammadex:

En el caso excepcional de reaparición del bloqueo neuromuscular en el postoperatorio después de una dosis inicial de 2 mg/Kg o 4 mg/Kg de Sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/Kg de Sugammadex. Luego de una segunda dosis de Sugammadex, se debería controlar cuidadosamente al paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de Sugammadex:

Para información con respecto a tiempos de espera para la repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver Sección 4.4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Deterioro renal:

Para deterioro renal leve y moderado (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 mL/min): las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos, que no presentan falla renal.

No se recomienda el uso de Sugammadex en pacientes con deterioro renal severo (incluidos los pacientes que requieren diálisis ($\text{CrCl} < 30$ mL/min))

Estudios en pacientes con falla renal severa no proveen suficiente información de seguridad que soporten el uso de Sugammadex en estos pacientes.

Pacientes ancianos:

Después de la administración de Sugammadex en la reaparición de T2 luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aun cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Pacientes obesos:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes obesos, incluyendo pacientes mórbidamente obesos, la dosis de Sugammadex debería basarse en el peso corporal real. Se deberían seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Deterioro hepático:

Para el deterioro hepático leve a moderado: no se requieren ajustes de la dosis, porque Sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No han sido realizados estudios en pacientes con falla hepática. Se debería tener precaución cuando se considere el uso de Sugammadex en pacientes con deterioro hepático severo o cuando el deterioro hepático está acompañado de coagulopatía.

Población pediátrica:

Los datos para la población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para evaluar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T2).

Niños y adolescentes:

Para la reversión de rutina del bloqueo inducido con rocuronio en la reaparición de T2 en niños y adolescentes (2 – 17 años) se recomiendan 2 mg/Kg de Sugammadex. No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto no se las recomienda hasta que haya más datos disponibles.

No se ha investigado la reversión inmediata en niños y adolescentes, y por lo tanto no se la recomienda hasta que haya más datos disponibles.

Bridion® 100 mg/mL puede ser diluido a 10 mg/mL para aumentar la exactitud de la dosificación en la población pediátrica.

Neonatos a término y lactantes:

Sólo existe experiencia limitada con el uso de Sugammadex en lactantes (30 días a 2 años), y no se han realizado estudios en neonatos a término (menos de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Sugammadex en neonatos a término y lactantes hasta que haya más datos disponibles.

Método de Administración

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sugammadex debería ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo única. La inyección en bolo debería ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vía intravenosa existente. Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

El soporte ventilatorio es obligatorio en los pacientes hasta que se restaure una respiración espontánea adecuada luego de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros medicamentos utilizados en el período peri y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio.

En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se debería proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasis:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/Kg y 16 mg/Kg de Sugammadex resultaron en una prolongación máxima significativa de aPTT en un 17 y 22% respectivamente y de PT (INR) en un 11 y 22% respectivamente. Este límite significa que las prolongaciones aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (< 30 minutos). De acuerdo a la base de datos clínica (N=3519) no hubo efecto clínico relevante de Sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones de sangrado peri o post operatorias.

En un estudio específico en 1184 pacientes quirúrgicos quienes fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en aPTT y PT(INR) asociados con sugammadex 4 mg/Kg, lo que no se traduce en un aumento en el riesgo de sangrado con sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.

En experimentos in vitro la prolongación adicional de aPTT y PT fue notada para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatrán.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación limitada de aPTT y PT causada por Sugammadex solo o en combinación con estos anticoagulantes, es poco probable que Sugammadex tenga un riesgo aumentado de sangrado.

Dado que el riesgo de sangrado no ha sido estudiado sistemáticamente a dosis más altas que sugammadex 4 mg/Kg, los parámetros de coagulación deberían ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo a la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que están utilizando anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/Kg de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia del 0.20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular basado en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede llevar a un incremento en el riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no es recomendado.

Tiempos de espera para la readministración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con Sugammadex:

Tabla 1: Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4mg/Kg de sugammadex):

Tiempo de Espera Mínimo	Agente de Bloqueo Neuromuscular (NMBA) y Dosis a administrar
5 minutos	1.2 mg/kg rocuronio
4 horas	0.6 mg/kg rocuronio o 0.1 mg/kg vecuronio

Cuando se administra rocuronio 1.2 mg/Kg dentro de los 30 minutos después de la reversión con BRIDION®, el inicio del bloqueo neuromuscular puede ser retrasado por aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede ser acortada por aproximadamente 15 minutos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según la farmacocinética, al modelar el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0.6 mg/Kg de rocuronio o 0.1 mg/Kg de vecuronio después de la reversión de rutina con sugammadex, este debería ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debería ser 1.2 mg/Kg.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/Kg de sugammadex):

En casos muy excepcionales donde esto sea requerido, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debería utilizar un agente bloqueador neuromuscular no esteroide. El inicio de un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante, podría ser más lento del esperado, debido a que una fracción substancial de receptores nicotínicos postsinápticos pueden ser aún ocupados por el agente de bloqueo neuromuscular.

Deterioro renal:

Sugammadex no es recomendado en pacientes con deterioro renal severo, incluyendo aquellos que requieren diálisis.

Interacciones causadas por el efecto duradero de rocuronio o de vecuronio:

Cuando en el período postoperatorio se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular se debería prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo neuromuscular. Por favor, remitirse a la información para prescribir de rocuronio o de vecuronio para una lista de medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. Si se observa reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la readministración de Sugammadex.

Interacciones potenciales:

- Interacciones de captura:

Debido a la administración de Sugammadex, ciertos medicamentos podrían ser menos efectivos por una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres)

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se observara dicha situación, se recomienda al médico considerar la readministración del medicamento, la administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (con preferencia de otra clase química) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

- Interacciones de desplazamiento:

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después de Sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del Sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno y ácido fusídico). Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo neuromuscular. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del medicamento que causó el desplazamiento. En situaciones en las que puedan preverse interacciones por desplazamiento potenciales, se debería controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro medicamento dentro de un período de 7.5 horas de la administración de Sugammadex.

Anestesia superficial:

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia leve (movimiento, tos, gesticulación y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se deberán administrar dosis adicionales de un anestésico y/o de un opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia Marcada:

En raras ocasiones, se ha observado bradicardia marcada minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. Han sido reportados casos aislados de bradicardia con paro cardíaco. Los pacientes deberían ser estrechamente monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos tales como atropina debería ser instituido si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Deterioro hepático:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con deterioro hepático. Los pacientes con deterioro hepático severo deberían ser tratados con gran cuidado. En caso de deterioro hepático acompañado de coagulopatías ver la información en efectos de la hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se investigó el uso de Sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

No se debería utilizar Sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no esteroides como por ejemplo succinilcolina o compuestos benzilisoquinolínicos.

No se debería utilizar Sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares esteroides que no sean rocuronio o vecuronio, debido a que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar Sugammadex en esta situación.

Recuperación tardía:

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada, o estado edematoso (por ej., daño hepático severo), pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Hipersensibilidad al fármaco:

Los médicos deberían estar preparados para la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al fármaco (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias.

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio:

Cada mL de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente "exenta de sodio". Si se necesita administrar más de 2,4 mL de solución,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esto debería tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables

La seguridad de sugammadex ha sido evaluada en 3519 sujetos únicos a través de una base de datos de seguridad fase I-III agrupada.

En estudios controlados con placebo en donde sujetos recibieron anestesia y/o agentes de bloqueo neuromuscular (1078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y al menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones a sujetos que recibieron anestesia y/o Agentes bloqueadores neuromusculares en estudios controlados con placebo, agrupados de Fase I-III con incidencia de reacciones adversas $\geq 2\%$ y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo

Clase del órgano del sistema	<u>Reacción Adversa (término preferido)</u>	Sugammadex	Placebo
		(N=1078)	(N=544)
		%	%
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Complicación de la vía aérea de anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión durante el procedimiento	3	2
	Complicación durante el procedimiento	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	5	2

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos el término reportado por el investigador para complicaciones resultantes de anestesia y cirugía fueron agrupados en las categorías de eventos adversos indicadas abajo e incluidas en los siguientes:

Complicaciones de la vía aérea por anestesia:

Las complicaciones de la vía aérea por anestesia incluyen asincronía contra el tubo endotraqueal, tos, asincronía leve con el ventilador, reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento de anestesia o durante la cirugía, o no acople con la ventilación mecánica (respiración espontánea del paciente, procedimiento anestésico relacionado)

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, gesticulación o succión del tubo endotraqueal.

Complicaciones del procedimiento:

Las complicaciones del procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimiento y aumento de la frecuencia cardíaca.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la intensidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), una incidencia del 0.20% fue observada para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como sobre la base de monitoreo neuromuscular o evidencia clínica

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis en algunos pacientes y voluntarios (para información de voluntarios, ver información en voluntarios sanos más adelante). En estudios clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas de forma poco común y para los reportes post-mercadeo, esa frecuencia es desconocida.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas reacciones variaron desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas serias (por ejemplo, anafilaxis, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados a estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa (rash), hipotensión (severa), taquicardia, hinchazón de la lengua, e hinchazón de la faringe, broncoespasmos y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad severa pueden ser fatales

Información en voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos administrando hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/Kg (N=151) o sugammadex 16 mg/Kg (N=148). Reportes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité ciego. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue 1.3%, 6.6% y 9.5% en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/Kg y sugammadex 16 mg/Kg, respectivamente. No hubo reportes de anafilaxis tras administración de placebo o sugammadex 4 mg/Kg. Hubo un caso único de anafilaxis adjudicada tras la primera dosis de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 0.7%). No hubo evidencia de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad con dosis repetidas de sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxis, todos tras administración de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 2.0%).

La reacción adversa más común en voluntarios sanos agrupados fue disgeusia (10%).

Bradicardia marcada:

En post-comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco, pocos minutos después de la administración de sugammadex

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

En datos post-comercialización y en un estudio clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se informó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de complicaciones pulmonares, el médico debería ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de Sugammadex (hasta 4 mg/Kg) en niños era similar al observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo clínico dedicado en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de reacción adversa fue generalmente similar al perfil en pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3.

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**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Sugammadex sólo debería ser administrado por un anestesista o bajo su supervisión. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.

La dosis recomendada de Sugammadex depende del nivel del bloqueo neuromuscular que se va a revertir.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

Sugammadex puede ser utilizado para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reversión de rutina:

Se recomienda una dosis de 4 mg/Kg de Sugammadex si la recuperación ha alcanzado por lo menos 1-2 recuentos postetánicos (RPT) después del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos.

Se recomienda una dosis de 2 mg/Kg de Sugammadex en el caso de recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos.

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana ligeramente más rápida del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/Kg de Sugammadex. Cuando se administran 16 mg/Kg de Sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/Kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos para recomendar el uso de Sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de Sugammadex:

En el caso excepcional de reaparición del bloqueo neuromuscular en el postoperatorio después de una dosis inicial de 2 mg/Kg o 4 mg/Kg de Sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/Kg de Sugammadex. Luego de una segunda dosis de Sugammadex, se debería controlar cuidadosamente al paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de Sugammadex:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para información con respecto a tiempos de espera para la repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver Sección 4.4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Deterioro renal:

Para deterioro renal leve y moderado (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 mL/min): las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos, que no presentan falla renal.

No se recomienda el uso de Sugammadex en pacientes con deterioro renal severo (incluidos los pacientes que requieren diálisis ($\text{CrCl} < 30$ mL/min))

Estudios en pacientes con falla renal severa no proveen suficiente información de seguridad que soporten el uso de Sugammadex en estos pacientes.

Pacientes ancianos:

Después de la administración de Sugammadex en la reaparición de T2 luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aun cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, incluyendo pacientes mórbidamente obesos, la dosis de Sugammadex debería basarse en el peso corporal real. Se deberían seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Deterioro hepático:

Para el deterioro hepático leve a moderado: no se requieren ajustes de la dosis, porque Sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No han sido realizados estudios en pacientes con falla hepática. Se debería tener precaución cuando se considere el uso de Sugammadex en pacientes con deterioro hepático severo o cuando el deterioro hepático está acompañado de coagulopatía.

Población pediátrica:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos para la población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para evaluar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T2).

Niños y adolescentes:

Para la reversión de rutina del bloqueo inducido con rocuronio en la reaparición de T2 en niños y adolescentes (2 – 17 años) se recomiendan 2 mg/Kg de Sugammadex. No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto no se las recomienda hasta que haya más datos disponibles.

No se ha investigado la reversión inmediata en niños y adolescentes, y por lo tanto no se la recomienda hasta que haya más datos disponibles.

Bridion® 100 mg/mL puede ser diluido a 10 mg/mL para aumentar la exactitud de la dosificación en la población pediátrica.

Neonatos a término y lactantes:

Sólo existe experiencia limitada con el uso de Sugammadex en lactantes (30 días a 2 años), y no se han realizado estudios en neonatos a término (menos de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Sugammadex en neonatos a término y lactantes hasta que haya más datos disponibles.

Método de Administración

Sugammadex debería ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo única. La inyección en bolo debería ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vía intravenosa existente. Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

El soporte ventilatorio es obligatorio en los pacientes hasta que se restaure una respiración espontánea adecuada luego de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos utilizados en el período peri y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio.

En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se debería proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasis:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/Kg y 16 mg/Kg de Sugammadex resultaron en una prolongación máxima significativa de aPTT en un 17 y 22% respectivamente y de PT (INR) en un 11 y 22% respectivamente. Este límite significa que las prolongaciones aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (< 30 minutos). De acuerdo a la base de datos clínica (N=3519) no hubo efecto clínico relevante de Sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones de sangrado peri o post operatorias.

En un estudio específico en 1184 pacientes quirúrgicos quienes fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en aPTT y PT(INR) asociados con sugammadex 4 mg/Kg, lo que no se traduce en un aumento en el riesgo de sangrado con sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.

En experimentos in vitro la prolongación adicional de aPTT y PT fue notada para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatrán.

Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación limitada de aPTT y PT causada por Sugammadex solo o en combinación con estos anticoagulantes, es poco probable que Sugammadex tenga un riesgo aumentado de sangrado.

Dado que el riesgo de sangrado no ha sido estudiado sistemáticamente a dosis más altas que sugammadex 4 mg/Kg, los parámetros de coagulación deberían ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo a la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que están utilizando anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/Kg de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la profundidad

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia del 0.20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular basado en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede llevar a un incremento en el riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no es recomendado.

Tiempos de espera para la readministración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con Sugammadex:

Tabla1: Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4mg/Kg de sugammadex):

Tiempo de Espera Mínimo	Agente de Bloqueo Neuromuscular (NMBA) y Dosis a administrar
5 minutos	1.2 mg/kg rocuronio
4 horas	0.6 mg/kg rocuronio o 0.1 mg/kg vecuronio

Cuando se administra rocuronio 1.2 mg/Kg dentro de los 30 minutos después de la reversión con BRIDION®, el inicio del bloqueo neuromuscular puede ser retrasado por aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede ser acortada por aproximadamente 15 minutos.

Según la farmacocinética, al modelar el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0.6 mg/Kg de rocuronio o 0.1 mg/Kg de vecuronio después de la reversión de rutina con sugammadex, este debería ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debería ser 1.2 mg/Kg.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/Kg de sugammadex):

En casos muy excepcionales donde esto sea requerido, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debería utilizar un agente bloqueador neuromuscular no esteroide. El inicio de un

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agente de bloqueo neuromuscular despolarizante, podría ser más lento del esperado, debido a que una fracción substancial de receptores nicotínicos postsinápticos pueden ser aún ocupados por el agente de bloqueo neuromuscular.

Deterioro renal:

Sugammadex no es recomendado en pacientes con deterioro renal severo, incluyendo aquellos que requieren diálisis.

Interacciones causadas por el efecto duradero de rocuronio o de vecuronio:

Cuando en el período postoperatorio se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular se debería prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo neuromuscular. Por favor, remitirse a la información para prescribir de rocuronio o de vecuronio para una lista de medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. Si se observa reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la readministración de Sugammadex.

Interacciones potenciales:

- **Interacciones de captura:**

Debido a la administración de Sugammadex, ciertos medicamentos podrían ser menos efectivos por una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres)

Si se observara dicha situación, se recomienda al médico considerar la readministración del medicamento, la administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (con preferencia de otra clase química) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

- **Interacciones de desplazamiento:**

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después de Sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del Sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno y ácido fusídico). Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo neuromuscular. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del medicamento que causó el desplazamiento. En situaciones en las que puedan preverse interacciones por

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desplazamiento potenciales, se debería controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro medicamento dentro de un período de 7.5 horas de la administración de Sugammadex.

Anestesia superficial:

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia leve (movimiento, tos, gesticulación y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se deberán administrar dosis adicionales de un anestésico y/o de un opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia Marcada:

En raras ocasiones, se ha observado bradicardia marcada minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. Han sido reportados casos aislados de bradicardia con paro cardíaco. Los pacientes deberían ser estrechamente monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos tales como atropina debería ser instituido si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Deterioro hepático:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con deterioro hepático. Los pacientes con deterioro hepático severo deberían ser tratados con gran cuidado. En caso de deterioro hepático acompañado de coagulopatías ver la información en efectos de la hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se investigó el uso de Sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debería utilizar Sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no esteroides como por ejemplo succinilcolina o compuestos benzilisoquinolínicos.

No se debería utilizar Sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares esteroides que no sean rocuronio o vecuronio, debido a que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar Sugammadex en esta situación.

Recuperación tardía:

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada, o estado edematoso (por ej., daño hepático severo), pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Hipersensibilidad al fármaco:

Los médicos deberían estar preparados para la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al fármaco (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias.

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio:

Cada mL de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente “exenta de sodio”. Si se necesita administrar más de 2,4 mL de solución, esto debería tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables

La seguridad de sugammadex ha sido evaluada en 3519 sujetos únicos a través de una base de datos de seguridad fase I-III agrupada.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados con placebo en donde sujetos recibieron anestesia y/o agentes de bloqueo neuromuscular (1078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y al menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones a sujetos que recibieron anestesia y/o Agentes bloqueadores neuromusculares en estudios controlados con placebo, agrupados de Fase I-III con incidencia de reacciones adversas $\geq 2\%$ y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo

Clase del órgano del sistema	Reacción Adversa (término preferido)	Sugammadex	Placebo
		(N=1078)	(N=544)
		%	%
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Complicación de la vía aérea de anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión durante el procedimiento	3	2
	Complicación durante el procedimiento	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	5	2

En estudios clínicos el término reportado por el investigador para complicaciones resultantes de anestesia y cirugía fueron agrupados en las categorías de eventos adversos indicadas abajo e incluidas en los siguientes:

Complicaciones de la vía aérea por anestesia:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las complicaciones de la vía aérea por anestesia incluyen asincronía contra el tubo endotraqueal, tos, asincronía leve con el ventilador, reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento de anestesia o durante la cirugía, o no acople con la ventilación mecánica (respiración espontánea del paciente, procedimiento anestésico relacionado)

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, gesticulación o succión del tubo endotraqueal.

Complicaciones del procedimiento:

Las complicaciones del procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimiento y aumento de la frecuencia cardíaca.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la intensidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), una incidencia del 0.20% fue observada para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como sobre la base de monitoreo neuromuscular o evidencia clínica

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis en algunos pacientes y voluntarios (para información de voluntarios, ver información en voluntarios sanos más adelante). En estudios clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas de forma poco común y para los reportes post-mercadeo, esa frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas serias (por ejemplo, anafilaxis, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas asociados a estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa (rash), hipotensión (severa), taquicardia, hinchazón de la lengua, e hinchazón de la faringe, broncoespasmos y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad severa pueden ser fatales

Información en voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos administrando hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/Kg (N=151) o sugammadex 16 mg/Kg (N=148). Reportes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité ciego. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue 1.3%, 6.6% y 9.5% en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/Kg y sugammadex 16 mg/Kg, respectivamente. No hubo reportes de anafilaxis tras administración de placebo o sugammadex 4 mg/Kg. Hubo un caso único de anafilaxis adjudicada tras la primera dosis de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 0.7%). No hubo evidencia de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad con dosis repetidas de sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxis, todos tras administración de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 2.0%).

La reacción adversa más común en voluntarios sanos agrupados fue disgeusia (10%).

Bradicardia marcada:

En post-comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco, pocos minutos después de la administración de sugammadex

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

En datos post-comercialización y en un estudio clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se informó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado. Al igual que con todos los pacientes con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debería ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de Sugammadex (hasta 4 mg/Kg) en niños era similar al observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo clínico dedicado en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de reacción adversa fue generalmente similar al perfil en pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3.

Adicionalmente, la Sala considera que la información para prescribir debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.

**3.1.9.12. ALIMTA® 500mg
ALIMTA® 100mg**

Expediente : 19951013 / 19998729
Radicado : 20201051616 / 20201051620
Fecha : 04/03/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

- Cada vial contiene 500 mg de Pemetrexed Acido Libre
- Cada vial contiene 100 mg de Pemetrexed Acido Libre

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones

Mesotelioma pleural maligno:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de pulmón no microcítico:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

Alimta® en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

Contraindicaciones:

El uso de alimta® esta contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

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 CDS09SEP12 PTC v5.0 (25Feb2020)
- Información para Prescribir versión CDS09SEP12 PTC v5.0 (25Feb2020)

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

ALIMTA® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ALIMTA® en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de ALIMTA® durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino [consultar también el prospecto de cisplatino para mayor información].

ALIMTA® en monoterapia

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m² ASC administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de pre-medicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de ALIMTA®. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con ALIMTA® deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de ALIMTA®, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de ALIMTA®. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de ALIMTA® y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B₁₂, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de ALIMTA®.

Monitorización

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben ALIMTA® y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comienzo de cada ciclo de quimioterapia es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

El aclaramiento de creatinina debe ser ≥ 45 mL/min.

La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartatoaminotransferasa (AST o SGOT) y alaninaaminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para ALIMTA® empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ con hemorragia ^a , independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)

^a Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia $\geq$ Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas $\geq$ Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de ALIMTA® hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas^{a,b}

	Dosis de ALIMTA® (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad Grado 3 ó 4 excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del Grado) o diarreas Grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Se excluye neurotoxicidad

En el caso de que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendados de ALIMTA® y cisplatino aparece en la tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad Grado 3 o 4.

Tabla 3: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad^a

Grado CTC ^a	Dosis de ALIMTA® (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
0 - 1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

El tratamiento con ALIMTA® debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica Grado 3 ó 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad Grado 3 ó 4.

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos relevantes del uso de ALIMTA® en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con disfunción renal (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA)

El pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 45 mL/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Pacientes con disfunción hepática

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas) o aminotransferasas $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

Forma de administración

ALIMTA se debe administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de ALIMTA antes de la administración, ver sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.
- Lactancia materna.
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia).

La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con ALIMTA® se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar ALIMTA® a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores

Se observó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas Grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia Grado 3/4, cuando se administraron como pre-medicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con ALIMTA® de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min. Por tanto, no se recomienda el uso de ALIMTA® en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 mL/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico ($> 1,3$ g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de ALIMTA®.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con ALIMTA®, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de ALIMTA®.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de ALIMTA® solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con ALIMTA® solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la retirada de ALIMTA®. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (p. ej., hipernatremia).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con ALIMTA® no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de ALIMTA®, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de ALIMTA®, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación grave a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con ALIMTA® en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos con ALIMTA® se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

ALIMTA® puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA® produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ALIMTA®.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con ALIMTA®. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

Excipientes

ALIMTA® 100 mg

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial (frasco-ampolla), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

ALIMTA® 500 mg

Este medicamento contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial (frasco-ampolla), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALIMTA®. ALIMTA® puede ser genotóxico. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de ALIMTA® en mujeres embarazadas pero se sospecha que ALIMTA®, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. No debe administrarse ALIMTA® durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con ALIMTA®.

Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA® produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha comunicado que ALIMTA® puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con ALIMTA®, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que se han notificado en >5% de 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

TABLA 4

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed-cisplatino		Cisplatino	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de la creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de Creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término “descenso del aclaramiento de creatinina”.

** deriva del término “otros renal/genitourinario”.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 o 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han notificado en > 5% de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático y habían recibido quimioterapia previa.

TABLA 5

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecuentes	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad

** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de Grado 1 o 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase II, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente ($n = 164$) y el ensayo fase III con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8% frente a 5,3% respectivamente) y el aumento de alaninaaminotransferasa (15,2% frente a 1,9%,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase II incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La Tabla 6 proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en > 5% de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

TABLA 6

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento**	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema/descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

* valor de $p < 0,05$ cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

** Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 o 2

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las toxicidades clínicamente relevantes que se notificaron en < 1% en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general.

La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio y que han sido notificados en > 5% de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia (JMEN: N = 663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM Grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

TABLA 7

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia*	Acontecimiento**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
		Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecuentes	Vómitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/estomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elevación de AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/descamación	8,1	0,1	3,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos Renales****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT = alaninaaminotransferasa; AST = aspartatoaminotransferasa; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT = pirúvico glutámico aminotransferasa sérica.

* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente - $\geq 10\%$; Frecuente - $> 5\%$ y $< 10\%$. Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

** Referir a los Criterios CTCAE del NCI (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

***La tabla integrada de reacciones adversas combina los resultados del estudio de mantenimiento con pemetrexed JMEN (N = 663) con el estudio de mantenimiento con continuación de pemetrexed PARAMOUNT (N = 539).

**** Este término incluye aumento de la creatinina sérica/en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.

Se evaluó la seguridad en los pacientes aleatorizados para recibir pemetrexed ($N = 800$). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de mantenimiento con pemetrexed ($N = 519$), y se comparó con la que presentaron pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed ($N = 281$). Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición. Se observó un incremento significativo en la incidencia de neutropenia de Grado 3/4 posiblemente relacionada con la medicación de estudio a mayor exposición a pemetrexed (≤ 6 ciclos: $3,3\%$, > 6 ciclos: $6,4\%$; $p = 0,046$). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna otra reacción adversa de Grado 3/4/5 a mayor exposición.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han notificado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se ha notificado frecuentemente sepsis, que, en algunos casos, fue mortal.

Durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:

- Hiperpigmentación se ha notificado de forma frecuente.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Tras la comercialización se han notificado diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con una frecuencia desconocida.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.
- En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.
- Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.
- Rara vez se ha notificado anemia hemolítica inmunoinducida en pacientes tratados con pemetrexed.
- Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.
- Se han notificado con frecuencia no conocida casos de edema eritematoso principalmente en las extremidades inferiores.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se han notificado con frecuencia no conocida trastornos infecciosos y no infecciosos de la dermis, hipodermis y/o tejidos subcutáneos (p. ej. dermo-hipodermitis aguda, pseudocelulitis, dermatitis).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

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 CDS09SEP12 PTC v5.0 (25Feb2020)**
- **Información para Prescribir versión CDS09SEP12 PTC v5.0 (25Feb2020)**

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

ALIMTA® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

ALIMTA® en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de ALIMTA® durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apropiada antes y/o después de recibir cisplatino [consultar también el prospecto de cisplatino para mayor información].

ALIMTA® en monoterapia

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m² ASC administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de pre-medicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de ALIMTA®. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con ALIMTA® deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de ALIMTA®, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de ALIMTA®. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de ALIMTA® y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B₁₂, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de ALIMTA®.

Monitorización

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben ALIMTA® y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

El aclaramiento de creatinina debe ser ≥ 45 mL/min.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartatoaminotransferasa (AST o SGOT) y alaninaaminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para ALIMTA® empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ con hemorragia ^a , independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)

^a Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia $\geq$ Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas $\geq$ Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de ALIMTA® hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas^{a,b}

	Dosis de ALIMTA® (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad Grado 3 ó 4 excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del Grado) o diarreas Grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Se excluye neurotoxicidad

En el caso de que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendados de ALIMTA® y cisplatino aparece en la tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad Grado 3 o 4.

Tabla 3: Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA® (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad^a

Grado CTC ^a	Dosis de ALIMTA® (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
0 - 1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

El tratamiento con ALIMTA® debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica Grado 3 ó 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad Grado 3 ó 4.

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No hay datos relevantes del uso de ALIMTA® en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con disfunción renal (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA)

El pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 45 mL/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Pacientes con disfunción hepática

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas) o aminotransferasas $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

Forma de administración

ALIMTA se debe administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de ALIMTA antes de la administración, ver sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.
- Lactancia materna.
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de uso

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia).

La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con ALIMTA® se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar ALIMTA® a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores

Se observó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas Grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia Grado 3/4, cuando se administraron como pre-medicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con ALIMTA® de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min. Por tanto, no se recomienda el uso de ALIMTA® en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 mL/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico ($> 1,3$ g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de ALIMTA®.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con ALIMTA®, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de ALIMTA®.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de ALIMTA® solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con ALIMTA® solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la retirada de ALIMTA®. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (p. ej., hipernatremia).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con ALIMTA® no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de ALIMTA®, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de ALIMTA®, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación grave a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con ALIMTA® en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos con ALIMTA® se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

ALIMTA® puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA®

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ALIMTA®.

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con ALIMTA®. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

Excipientes

ALIMTA® 100 mg

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial (frasco-ampolla), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

ALIMTA® 500 mg

Este medicamento contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial (frasco-ampolla), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALIMTA®. ALIMTA® puede ser genotóxico. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo.

Embarazo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos sobre el uso de ALIMTA® en mujeres embarazadas pero se sospecha que ALIMTA®, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. No debe administrarse ALIMTA® durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con ALIMTA®.

Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA® produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha comunicado que ALIMTA® puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con ALIMTA®, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que se han notificado en >5% de 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

TABLA 4

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed-cisplatino		Cisplatino	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/Farinitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de la creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de Creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término “descenso del aclaramiento de creatinina”.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



** deriva del término “otros renal/genitourinario”.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 o 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han notificado en $> 5\%$ de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático y habían recibido quimioterapia previa.

TABLA 5

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/Farinitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecuentes	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad

** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de Grado 1 o 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase II, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente ($n = 164$) y el ensayo fase III con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8% frente a 5,3% respectivamente) y el aumento de alaninaaminotransferasa (15,2% frente a 1,9%, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase II incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La Tabla 6 proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en $> 5\%$ de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

TABLA 6

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento**	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad ad todos los Grados (%)	Toxicidad ad Grado 3 - 4 (%)

Acta No. 12 de 2020 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	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/Farinitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema/descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* valor de $p < 0,05$ cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

** Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 o 2

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general.

La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio y que han sido notificados en $> 5\%$ de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia (JMEN: N = 663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM Grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

TABLA 7

	Frecuencia*	Acontecimiento**	Pemetrexed*** (N = 800)	Placebo*** (N = 402)
--	-------------	------------------	----------------------------	-------------------------

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos			Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecuentes	Vómitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/estomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elevación de AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/descamación	8,1	0,1	3,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos Renales****	7,6	0,9	1,7	0,0

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abreviaturas: ALT = alaninaaminotransferasa; AST = aspartatoaminotransferasa; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT = pirúvico glutámico aminotransferasa sérica.

* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente - $\geq 10\%$; Frecuente - $> 5\%$ y $< 10\%$. Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

** Referir a los Criterios CTCAE del NCI (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

***La tabla integrada de reacciones adversas combina los resultados del estudio de mantenimiento con pemetrexed JMEN (N = 663) con el estudio de mantenimiento con continuación de pemetrexed PARAMOUNT (N = 539).

**** Este término incluye aumento de la creatinina sérica/en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.

Se evaluó la seguridad en los pacientes aleatorizados para recibir pemetrexed (N = 800). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de mantenimiento con pemetrexed (N = 519), y se comparó con la que presentaron pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed (N = 281). Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición. Se observó un incremento significativo en la incidencia de neutropenia de Grado 3/4 posiblemente relacionada con la medicación de estudio a mayor exposición a pemetrexed (≤ 6 ciclos: 3,3%, > 6 ciclos: 6,4%; $p = 0,046$). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna otra reacción adversa de Grado 3/4/5 a mayor exposición.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han notificado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tifilitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se ha notificado frecuentemente sepsis, que, en algunos casos, fue mortal.

Durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:

- Hiperpigmentación se ha notificado de forma frecuente.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Tras la comercialización se han notificado diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con una frecuencia desconocida.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.
- Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.
- Rara vez se ha notificado anemia hemolítica inmunoinducida en pacientes tratados con pemetrexed.
- Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.
- Se han notificado con frecuencia no conocida casos de edema eritematoso principalmente en las extremidades inferiores.
- Se han notificado con frecuencia no conocida trastornos infecciosos y no infecciosos de la dermis, hipodermis y/o tejidos subcutáneos (p. ej. dermo-hipodermatitis aguda, pseudocelulitis, dermatitis).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

3.1.9.13. SEROXAT CR 12.5 mg SEROXAT® CR 25mg

Expediente : 19938740 / 19938739
Radicado : 20201059015 / 20201059018
Fecha : 13/03/2020
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 12.5 mg de Paroxetina
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 25 mg de Paroxetina

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la paroxetina, embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad, enfermedad hepática y renal. Uso concomitante con inhibidores de la mao (monoamino oxidasa) o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio. Pacientes que requieren ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas."

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
- Inserto versión GDS46/IPI24 de 28 de octubre de 2019
- Información para prescribir versión GDS46/IPI24 de 28 de octubre de 2019

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Adultos

La formulación SEROXAT CR en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de SEROXAT CR no deben masticarse ni partirse, sino deglutirse enteras.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.

Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

Trastorno de Pánico:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Información General:

Otras poblaciones

Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo.

Suspensión de la terapia con seroxat

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véanse Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos). El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con SEROXAT en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SEROXAT que en los tratados con placebo (véase Efectos Adversos). Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba SEROXAT, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser comorbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (véanse más adelante Acatisia y Trastorno Maníaco y Bipolar; Efectos Adversos).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de SEROXAT, u otros ISRS, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con SEROXAT, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con SEROXAT e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación SEROXAT no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

Trastorno Maníaco y Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con SEROXAT CR, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (véase Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con SEROXAT CR, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

El tratamiento con SEROXAT CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de SEROXAT CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación SEROXAT CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

Glaucoma

Como ocurre con otros ISRS, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatriemia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatriemia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatriemia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardíacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardíacos.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con SEROXAT, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de SEROXAT cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRS.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con SEROXAT, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con SEROXAT, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

SEROXAT CR, sólo en tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo: YS-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 lacca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación, se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas.

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Comunes: aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.

Raros: hiponatremia.

Los casos comunicados de hiponatremia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos

Comunes: somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).

No comunes: confusión, alucinaciones.

Raros: reacciones maníacas.

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, temblores, cefalea.

No comunes: trastornos extrapiramidales.

Raros: convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS).

Muy raros: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distoníabucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa.

No comunes: midriasis (véanse Advertencias y Precauciones).

Muy raros: glaucoma agudo

Trastornos cardíacos

No comunes: taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

No comunes: hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náuseas.

Comunes: estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca.

Muy raros: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raros: elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia y/o insuficiencia hepática).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración.

No comunes: exantema.

Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

No comunes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Muy comunes: disfunción sexual.

Raros: hiperprolactinemia / galactorrea., trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: astenia, aumento del peso corporal.

Muy raros: edema periférico.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con SEROXAT (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente.

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo),

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con SEROXAT, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Fármacos serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRS, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5 HT (síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - Hypericum perforatum) en combinación con SEROXAT CR.

El uso concomitante de SEROXAT CR e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y SEROXAT CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRS, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina),

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno.

CYP3A4

Un estudio de interacciones in vivo, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones in vivo, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- alimentos
- antiácidos
- digoxina
- propranolol
- alcohol: la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de SEROXAT y alcohol.

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**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión GDS46/IP124 de 28 de octubre de 2019**
- **Información para prescribir versión GDS46/IP124 de 28 de octubre de 2019**

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Dosis y Administración

Adultos

La formulación SEROXAT CR en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de SEROXAT CR no deben masticarse ni partirse, sino deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.

Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

Trastorno de Pánico:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Información General:

Otras poblaciones

Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo.

Suspensión de la terapia con seroxat

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véanse Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos). El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con SEROXAT en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SEROXAT que en los tratados con placebo (véase Efectos Adversos). Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepressivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepressivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba SEROXAT, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser comorbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (véanse más adelante Acatisia y Trastorno Maníaco y Bipolar; Efectos Adversos).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de SEROXAT, u otros ISRS, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con SEROXAT, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con SEROXAT e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación SEROXAT no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno Maníaco y Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con SEROXAT CR, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (véase Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con SEROXAT CR, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con SEROXAT CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de SEROXAT CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación SEROXAT CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

Glaucoma

Como ocurre con otros ISRS, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con SEROXAT, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de SEROXAT cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRS.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con SEROXAT, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con SEROXAT, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

SEROXAT CR, sólo en tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo: YS-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación, se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas.

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Comunes: aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.

Raros: hiponatremia.

Los casos comunicados de hiponatremia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos

Comunes: somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).

No comunes: confusión, alucinaciones.

Raros: reacciones maníacas.

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, temblores, cefalea.

No comunes: trastornos extrapiramidales.

Raros: convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS).

Muy raros: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distoníabucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa.

No comunes: midriasis (véanse Advertencias y Precauciones).

Muy raros: glaucoma agudo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

No comunes: taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

No comunes: hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náuseas.

Comunes: estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca.

Muy raros: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raros: elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia y/o insuficiencia hepática).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración.

No comunes: exantema.

Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

No comunes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Muy comunes: disfunción sexual.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raros: hiperprolactinemia / galactorrea., trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: astenia, aumento del peso corporal.

Muy raros: edema periférico.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con SEROXAT (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente.

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con SEROXAT, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Fármacos serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRS, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5 HT (síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con SEROXAT CR.

El uso concomitante de SEROXAT CR e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y SEROXAT CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRS, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP3A4

Un estudio de interacciones in vivo, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones in vivo, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- alimentos
- antiácidos
- digoxina
- propranolol
- alcohol: la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de SEROXAT y alcohol.

3.1.9.14. LOSARTAN POTÁSICO 50 MG SANDOZ TABLETAS RECUBIERTAS LOSARTAN POTÁSICO 100 MG SANDOZ TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20002262 / 20002258

Radicado : 20191178398 / 20191169155

Interesado : Sandoz / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartán Potásico
- Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para los productos de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para los productos de la referencia debe ser:

Posología y grupo etario:

Es necesario compensar posibles deficiencias de sal o de líquidos antes de empezar el tratamiento con Losartán.

Hipertensión:

La dosis usual es 50 mg de losartán potásico una vez al día.

El efecto máximo de reducción de la presión sanguínea se observa cerca de 3-6 semanas tras el inicio de la terapia.

Una dosis de 50 mg de losartán potásico dos veces al día (cada 12 horas) o de 100 mg de losartán potásico una vez al día (por la mañana) puede permitir lograr mayores éxitos en algunos pacientes.

Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos, particularmente con diuréticos (por ej. la hidroclorotiazida).

Dosificación en pacientes con función renal disminuida y en pacientes sometidos a hemodiálisis

No se requiere ajuste de dosis inicial en los pacientes mencionados.

Dosificación en pacientes mayores (más de 65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis inicial en esta población. Sin embargo, se debe realizar un monitoreo constante a estos pacientes.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

Se debe considerar una dosis más baja (25 mg) en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación en pacientes con hipovolemia

En pacientes con hipovolemia (p. ej., aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día.

Dosificación en población pediátrica

Su uso en niños menores de 15 años está contraindicado.

Recomendaciones de uso

Losartán Potásico se toma con algún líquido, puede administrarse con o sin alimentos. Con cada incremento de dosis se requiere mantener al paciente bajo vigilancia médica (por ej., con monitoreo de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca) tras la primera dosis hasta que la presión sanguínea se haya estabilizado en un nivel clínicamente satisfactorio. El médico decidirá sobre la duración del uso del medicamento.

No interrumpir ni terminar el tratamiento con Losartán sin hablar primero con el médico. En pacientes con hipertensión arterial, la presión sanguínea puede volver a aumentar. Si tiene inquietudes adicionales sobre el uso de este producto, consultar con el médico o farmacéutico.

Si se olvida una dosis de losartán potásico, no se debe tomar una doble, sino que se debe continuar el tratamiento en el horario usual.

Sobredosis

En caso de que inadvertidamente tome más tabletas de las recomendadas, si sospecha que hay sobredosis o si un niño ha tomado algunas tabletas, contacte inmediatamente a su médico o al servicio de urgencias.

De esta manera se podrá evaluar la severidad del caso y decidir sobre las medidas necesarias a ser tomadas en la situación. Dependiendo del grado de la sobredosis, pueden presentarse los síntomas siguientes: hipotensión, pulsación cardíaca reducida, shock circulatorio, desórdenes del equilibrio hidroelectrolítico, disfunciones renales incluyendo falla renal.

3.1.9.15. GLYTRIN® 400 MG SPRAY SUBLINGUAL

Expediente : 20132529

Radicado : 2017121769

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 25/08/2017
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora /
Raisbeck & Castro

Composición:
Cada dosis de solución spray sublingual contiene 400 mcg de Trinitrato de glicerol

Forma farmacéutica: solución sublingual

Indicaciones
Antianginoso

Contraindicaciones

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Insuficiencia circulatoria aguda (choque, colapso circulatorio). Hipotensión grave (presión arterial sistólica inferior a 90 mmhg). Choque cardiogénico, salvo que con fármacos inotrópicos positivos o contrapulsación intraaórtica se garantice una presión telediastólica ventricular izquierda suficientemente alta.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. Pericarditis constrictiva. Taponamiento pericárdico. Hipertensión pulmonar primaria, ya que puede producirse hipoxemia a causa de un posible aumento de flujo sanguíneo a regiones alveolares hipoventiladas (formación de shunt pulmonar) especialmente en pacientes con enfermedades arteriales coronarias.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología del producto,

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

- Este spray no debe ser inhalado
- Mantenga alejado de los ojos
- No se recomienda para niños

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si no está seguro como se utiliza consulte con su médico tratante
- Mantenga un repuesto práctico en todo momento, ya que es difícil saber cuántas dosis quedan en el dispositivo
- No usar Glytrin cerca de una llama desnuda, por ejemplo un cigarrillo encendido
- Antes de usar Glytrin, revise que el spray esté funcionando, presionando el botón de la bomba unas pocas veces hasta que se produzca una fina niebla de líquidos. Practique apuntando el spray sobre un tejido o artículo similar para que usted sea capaz de apuntarlo correctamente debajo de la lengua cuando necesite usarlo. Si usted no necesita usar Glytrin muy a menudo, recuerde chequear el spray para comprobar que este funciona aún adecuadamente.
- Al inicio de un ataque:
 - Siéntese
 - Sostenga el recipiente derecho y cerca su boca.
 - Contenga la respiración
 - Apunte el spray debajo de la lengua
 - Apriete el botón firmemente, una vez solamente
 - Cierre la boca inmediatamente.
 - No inhale el spray
- La dosis usual es uno o dos sprays al inicio de los síntomas. Se recomienda un espacio de tiempo de 5 minutos entre la primera y la segunda administración. No administrar más de tres sprays en un periodo de 15 minutos. Si los síntomas persisten debe buscar atención medica lo más pronto posible.
- Después de usar Glytrin descanse por unos minutos, cuando se levante hágalo lentamente, ya que puede sentirse débil.
- Puede ser usado profilácticamente 5 o 10 minutos antes de iniciar la actividad que puede desencadenar un ataque agudo.

3.1.9.16. CIPLAEFAVIR CÁPSULA 200MG

Expediente : 19937652

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191156341
Fecha : 14/08/2019
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora /
Cipla Ltda

Composición: Cada cápsula contiene 200 mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Coadyuvante en tratamiento combinado antiviral de los adulto, adolescentes y niños infectados con vih-1.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad clínicamente significativa a alguno de sus componentes. El producto no deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam o triazolam porque la competencia por la cytp3a4 podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos y crear potenciales efectos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej.: arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología del producto de la referencia.

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

Posología y método de administración

Función Hepática

Monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento con efavirenz. Efavirenz no se recomienda en pacientes con discapacidad hepática moderada o grave (Pugh infantil B o C)

Adultos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La dosis recomendada de efavirenz es de 600 mg por vía oral, una vez al día, en combinación con un inhibidor de proteasa y/o inhibidores nucleósidos analógico de la transcriptasa inversa (INTR). Se recomienda tomar las cápsulas de efavirenz con el estómago vacío, preferiblemente al acostarse. El aumento de las concentraciones de efavirenz observado tras la administración de efavirenz con alimentos puede conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. La administración a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso. Las cápsulas de efavirenz se deben tragar intactas con líquido.

Terapia de Antirretroviral concomitante

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales

Ajuste de Dosificación

Si el efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento del voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse a 300 mg una vez al día usando la formulación de la cápsula.

Si las cápsulas de efavirenz se coadministran con rifampina a pacientes que pesen 50 kg o más, se recomienda un aumento de la dosis de efavirenz a 800 mg una vez al día.

Pacientes Pediátricos

Se recomienda tomar las cápsulas de efavirenz con el estómago vacío, preferiblemente al acostarse. En la tabla se describe la dosis recomendada de cápsulas de efavirenz para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o más y que pesan entre 7.5 kg y 40 kg. La dosis recomendada de efavirenz para pacientes pediátricos de 40 kg o más es de 600 mg una vez al día.

Peso corporal del paciente	Dosis diaria de Efavirenz	Número de cápsulas y fuerza de administración
7.5kg a < 15kg	200 mg	Una cápsula de 200mg
15kg a < 20kg	250 mg	Una cápsula de 200mg+ una cápsula de 50mg
20kg a < 25 kg	300 mg	Una cápsula de 200mg + dos cápsulas de 50mg

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



25Kg a < 32.5 kg	350 mg	Una cápsula de 200mg + tres cápsulas de 50mg
32.5 a < 40 kg	400	Dos cápsulas de 200mg
Peso mayor de 40 kg	600	Tres cápsulas de 200mg o una tableta de 600mg

Pacientes Geriátricos

En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otra terapia.

Daño Hepático

Efavirenz no se recomienda para pacientes con deficiencia hepática moderada o grave porque no hay datos suficientes para determinar si es necesario ajustar la dosis. Los pacientes con deterioro hepático leve pueden ser tratados con efavirenz sin ningún ajuste en la dosis. Debido al extenso metabolismo citocromo P450-mediado de efavirenz y la experiencia clínica limitada en pacientes con deficiencia hepática, se debe tener cuidado en la administración de efavirenz a estos pacientes.

3.1.9.17. OZURDEX®

Expediente : 20017684
Radicado : 20191209647
Fecha : 24/10/2019
Interesado : ALLERGAN DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada implante contiene 0,7 mg Dexametasona

Implante intraocular (implante intravitreo)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a la oclusión de las venas retíneas ramas (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO), tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Edema macular diabético.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para los productos de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Posología y grupo etario:

OZURDEX® es un producto para inyección oftálmica directamente en la cavidad intravítrea únicamente.

La dosis recomendada para el tratamiento de edema macular luego de oclusión de rama de la vena central de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO), para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo y edema macular diabético es 0,7 mg por ojo (el contenido total del dispositivo aplicador de uso único).

Se recomienda re-inyección de OZURDEX® para el tratamiento de edema macular debido a BRVO o CRVO cuando hay recurrencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula. La re-inyección de OZURDEX® para edema macular diabético se recomienda cuando se presenta edema macular.

**3.1.9.18. EFEXOR® XR 37.5 MG CAPSULAS
EFEXOR® XR 75 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
EFEXOR® XR 150 MG CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312
Radicado : 20201062408 / 20201062413 / 20201062418
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula de liberación prolongada contienen 37.5 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contienen 75 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contienen 150 mg de Venlafaxina Base

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores 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 de la mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. 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. 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. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones o advertencias

Puede desarrollar síndrome serotoninérgico, con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo isrs, irsn, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina)

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, con dosis elevadas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir convulsiones; puede producir anomalías en la agregación plaquetaria, pudiendo generar sangrado; si se presentan consulte a su médico.

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
- Información para Prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019

Nueva dosificación

Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana.

Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS) (ver abajo), los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día, pueden beneficiarse de un incremento en la dosis desde 75 mg/día hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de la dosis de venlafaxina de liberación prolongada pueden hacerse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no menores a 4 días.

Pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a una dosis equivalente cercana a la dosis diaria. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de venlafaxina de 37,5 mg administradas dos veces al día pueden ser cambiadas por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina 75 mg cada día.

Ajustes individuales en la dosis pueden ser necesarios.

Trastorno Depresivo Mayor.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de un aumento en la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis de inicio de 75 mg/día, se les puede beneficiar con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social (TAS).

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. No hay evidencia de que a dosis mayores se conceda algún beneficio adicional.

Trastorno de Pánico.

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 37,5 mg, administrada una vez al día durante 7 días. La dosis luego deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Descontinuación de Venlafaxina.

Se recomienda la disminución escalonada gradual de la dosis, cuando se descontinúa la terapia con venlafaxina. En los estudios clínicos con venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, la disminución gradual se logró al reducir la dosis diaria a 75 mg/día, con intervalos de una semana. Sin embargo el período de tiempo requerido para la disminución escalonada y la cantidad de dosis a reducir depende de la dosis, de la duración de la terapia y del paciente en forma individual. En algunos pacientes, se puede requerir que la descontinuación de la dosis ocurra de una manera muy gradual por periodos de meses o incluso periodos más largos.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse entre un 25% a un 50% en pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático.

El total de la dosis de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Puede ser apropiado para algunos pacientes una reducción de más del 50%.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia.

Uso en Pacientes Ancianos.

No son necesarios los ajustes específicos de las dosis de venlafaxina basados en la edad del paciente.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	225 mg/día	3 cápsulas x 75 mg; 1 cápsula x 150 mg + 1 cápsula x 75 mg
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de ansiedad social	75 mg/día “No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales”	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Debe mantenerse la menor dosis efectiva.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. 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. 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. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementaban el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 – 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años de edad. Hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

Agresión

Se puede presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que hayan recibido antidepresivos, incluyendo el tratamiento, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con historial de agresión.

Descontinuación del tratamiento

Es bien conocido que se producen efectos por la discontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados estrechamente durante la discontinuación. En algunos pacientes, la discontinuación puede durar meses o periodos más largos.

Disfunción Sexual

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han presentado reportes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la discontinuación del tratamiento con IRSN.

Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Convulsiones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ Hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades en la agregación plaquetaria. Se han reportado anomalías de sangrado con la venlafaxina, desde sangrado a nivel de la piel, las membranas mucosas, que incluye la hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragia potencialmente mortal. De igual forma que se hace con otros IRS, se debe utilizar la venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo. Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de auto-administración en monos rhesus se ha observado la auto-administración de venlafaxina intravenosamente.

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**
- **Información para Prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019**

Nueva dosificación

Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana.

Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS) (ver abajo), los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día, pueden beneficiarse de un incremento en la dosis desde 75 mg/día hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de la dosis de venlafaxina de liberación prolongada pueden hacerse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no menores a 4 días.

Pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a una dosis equivalente cercana a la dosis diaria. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de venlafaxina de 37,5 mg administradas dos veces al día pueden ser cambiadas por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina 75 mg cada día.

Ajustes individuales en la dosis pueden ser necesarios.

Trastorno Depresivo Mayor.

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de un aumento en la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis de inicio de 75 mg/día, se les puede beneficiar con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social (TAS).

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. No hay evidencia de que a dosis mayores se conceda algún beneficio adicional.

Trastorno de Pánico.

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 37,5 mg, administrada una vez al día durante 7 días. La dosis luego deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descontinuación de Venlafaxina.

Se recomienda la disminución escalonada gradual de la dosis, cuando se descontinúa la terapia con venlafaxina. En los estudios clínicos con venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, la disminución gradual se logró al reducir la dosis diaria a 75 mg/día, con intervalos de una semana. Sin embargo el período de tiempo requerido para la disminución escalonada y la cantidad de dosis a reducir depende de la dosis, de la duración de la terapia y del paciente en forma individual. En algunos pacientes, se puede requerir que la descontinuación de la dosis ocurra de una manera muy gradual por periodos de meses o incluso periodos más largos.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse entre un 25% a un 50% en pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático.

El total de la dosis de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Puede ser apropiado para algunos pacientes una reducción de más del 50%.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia.

Uso en Pacientes Ancianos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No son necesarios los ajustes específicos de las dosis de venlafaxina basados en la edad del paciente.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	225 mg/día	3 cápsulas x 75 mg; 1 cápsula x 150 mg + 1 cápsula x 75 mg
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día “No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales”	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Debe mantenerse la menor dosis efectiva.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. 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. 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. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio.

Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementaban el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 – 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años de edad. Hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

Agresión

Se puede presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que hayan recibido antidepresivos, incluyendo el tratamiento, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con historial de agresión.

Descontinuación del tratamiento

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es bien conocido que se producen efectos por la discontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados estrechamente durante la discontinuación. En algunos pacientes, la discontinuación puede durar meses o periodos más largos.

Disfunción Sexual

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han presentado reportes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la discontinuación del tratamiento con IRSN.

Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ Hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades en la agregación plaquetaria. Se han reportado anomalías de sangrado con la venlafaxina, desde sangrado a nivel de la piel, las membranas mucosas, que incluye la hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragia potencialmente mortal. De igual forma que se hace con otros IRS, se debe utilizar la venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo. Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de auto-administración en monos rhesus se ha observado la auto-administración de venlafaxina intravenosamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

La seguridad de la venlafaxina en el embarazo en humanos no se ha establecido. La venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos posibles. Si se utiliza la venlafaxina hasta o un poco antes del nacimiento, los efectos de discontinuación de la venlafaxina en el recién nacido debe ser considerados. Algunos neonatos expuestos a venlafaxina, al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación por sonda nasogástrica soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un Inhibidor de la recaptación de Serotonina (ISRS) al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llanto persistente y dificultad para la succión o para dormir.

Cuando la venlafaxina fue administrada oralmente a ratas embarazadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución de peso en las crías, un incremento en las crías nacidas muertas durante los 5 primeros días de lactancia, cuando las dosis comienzan durante el embarazo y continúa hasta el destete. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurren a 10 veces la dosis diaria humana (sobre una base de mg/kg) o 2,5 veces (sobre una base de mg/m²) de la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efectos en la mortalidad de las crías fue 1,4 veces la dosis humana sobre una base de mg/Kg o 0,25 veces la dosis humana en mg/m².

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con historia de depresión mayor, quienes fueron eutímicas en el comienzo del embarazo, mostró que las mujeres que discontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo, eran más susceptibles a mostrar una recaída de la depresión mayor, comparadas con mujeres que continuaron con su tratamiento antidepresivo.

La exposición a IRSN desde la mitad hasta las etapas finales del embarazo puede

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incrementar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a IRSN cercana al parto puede incrementar el riesgo de hemorragia posparto.

La venlafaxina y la ODV se excretan en la leche humana; de tal forma que se debe tomar la decisión si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para un niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos indeseables.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas al medicamento (RAM) conforme a la clasificación por órganos y sistemas (SOC) en orden decreciente de gravedad médica.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas al medicamento</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*, neutropenia*, trombocitopenia*</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Reacción anafiláctica*</u>
<u>Trastornos endocrinos</u>	<u>Secreción inapropiada de hormona antidiurética*, incremento de la prolactina en sangre*.</u>
<u>Trastornos metabólicos y nutricionales</u>	<u>Hiponatremia*, disminución del apetito</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Delirio*, estado de confusión*, manía, hipomanía, despersonalización*, alucinaciones, insomnio, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Síndrome neuroléptico maligno*, síndrome serotoninérgico*, acatisia*, síncope, convulsiones, cefalea*, mareos, sedación, temblor, parestesia, disgeusia, mioclonos, trastorno del equilibrio*, coordinación anormal*, discinesia*, distonía*, discinesia tardía*</u>

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo estrecho*, trastorno visual, trastornos de la acomodación, midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus*
Trastornos cardíacos	<u>Cardiomiopatía inducida por estrés (cardiomiopatía de Takotsubo)</u> , Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, prolongación del segmento QT en el electrocardiograma*, taquicardia, palpitaciones*
<u>Trastornos vasculares</u>	Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión*, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, enfermedad pulmonar intersticial, eosinofilia pulmonar*, bostezos
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*, pancreatitis*, diarrea*, vómitos, náuseas, boca seca, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, pruebas de función hepática anormales*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrosis epidérmica tóxica*, angioedema*, eritema multiforme*, sarpullido, hiperhidrosis*, prurito*, sudoración nocturna*, urticaria*, alopecia*, equimosis, reacción fotosensible
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<u>Rabdomiólisis*</u> , hipertonía
Trastornos renales y urinarios	Micción trastornada, retención urinaria, incontinencia urinaria*, polaquiuria*
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Problemas de eyaculación, disfunción eréctil, metrorragia*, menorragia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, astenia, escalofríos*, sangrado en membranas mucosas*

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas complementarias	Prolongación del tiempo de sangrado*, pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre*
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Fractura ósea

*Reacciones adversas al medicamento identificadas durante la poscomercialización.

Efectos de la discontinuación del tratamiento

Los siguientes síntomas se han reportado en asociación con una discontinuación abrupta, con una reducción de dosis, o con una disminución gradual del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareo, convulsión, vértigo, cefalea, síntomas similares a los de la gripe, tinnitus, deterioro de la coordinación y el equilibrio, temblor, sudoración, sequedad bucal, anorexia, diarrea, náusea, vómito, deterioro de la visión e hipertensión. En estudios precomercialización la mayoría de las reacciones de discontinuación fueron leves y se resolvieron sin tratamiento. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados, ha habido informes de síntomas graves de la interrupción del tratamiento ;, a veces, estos efectos pueden ser prolongados y graves.

Pacientes pediátricos.

En general el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en estudios controlados con placebo), en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad), fue similar al observado en los adultos. Como con los adultos se observó disminución en el apetito, pérdida de peso, incremento en la presión sanguínea e incremento del colesterol sérico.

En estudios clínicos con pacientes pediátricos se ha observado como reacción adversa la ideación suicida. También se ha observado aumento de reportes de hostilidad especialmente lesiones autoinflingidas en el trastorno depresivo mayor.

Particularmente, fueron observadas las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis epistaxis y mialgia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.19. NESINA 25mg

Expediente : 20052802
Radicado : 20191125615 / 20201066214
Fecha : 27/03/2020
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene benzoato de alogliptina equivalente a alogliptina 25 mg (molécula protegida)

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

La alogliptina está indicada para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (t2dm) para mejorar el control glucémico:

- como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con una sulfonilurea (su) cuando la dieta y el ejercicio además de la (su) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (tzd) cuando la dieta y el ejercicio además de la (tzd) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- la alogliptina no debe ser usada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones

No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo cardiovascular con incretina o ningún otro fármaco oral anti-diabético. Se recomiendan dosis más bajas de incretina en pacientes con insuficiencia renal moderada

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría b de embarazo. No se sabe si la alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre alogliptina a mujeres lactando. Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de terapia con alogliptina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de cockcroft-gault.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014911 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.3 en el sentido de aclarar la información de seguridad respecto a las opciones de texto (opción 1 – opción 2), con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación Contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para el prescriptor Versión 5.1

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis de 25 mg de alogliptina se administra por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Resumen de observaciones especiales de posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

- En pacientes con insuficiencia renal leve, no es necesario ajustar la dosis.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis recomendada es 12.5mg
- En pacientes con insuficiencia renal severa o en etapa terminal de enfermedad renal, la dosis recomendada es 6.25 mg. La alogliptina puede administrarse independientemente de los tiempos de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. La alogliptina no se ha estudiado en pacientes con diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Grado A y B o calificación 5 a 9).

La alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Grado C o calificación mayor a 9), y por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes

Pacientes mayores

No hay datos.

Debido a que la función renal de los adultos mayores normalmente disminuye, la dosis debe ajustarse según corresponda conforme al grado de insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Aún no se han establecido la seguridad y la efectividad de la alogliptina en pacientes pediátricos.

Nuevas Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la alogliptina o a cualquiera de sus componentes

Nuevas advertencias y precauciones:

Pancreatitis aguda

Se han reportado eventos de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización de la alogliptina y estos han sido relacionados con otros inhibidores de DPP-4. Después de iniciar la toma de alogliptina, los pacientes deben estar en observación para determinar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis. Si existe la sospecha de pancreatitis, la alogliptina debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse el manejo correspondiente. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado eventos de reacciones serias de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con alogliptina como angioedema y reacciones adversas severas de tipo cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, los cuales se han asociado con otros inhibidores de DPP-4. En caso de sospechar una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la alogliptina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos hepáticos

Se han recibido reportes de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia renal, posteriores a la comercialización. Los pacientes deben estar en observación en caso de presentarse posibles anormalidades hepáticas. Deben hacerse pruebas hepáticas en pacientes que presenten síntomas que indiquen daño hepático. De encontrarse alguna anormalidad sin poder establecer una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión de alogliptina.

Hipoglucemia

Es sabido que la insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia al usarse en combinación con la alogliptina.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de alogliptina, y posteriormente de forma periódica. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que requieren diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Falla cardíaca

- Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca
- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento

Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Este fármaco puede usarse durante el embarazo sólo si los beneficios son mayores que los riesgos para la madre y el feto. Se han realizado estudios de desarrollo y reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, el promedio de exposición humana con la dosis clínica recomendada, y

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no indicaron que hubiera evidencia de discapacidad en fertilidad y/o daño al feto a causa de la alogliptina. En las ratas embarazadas se observó transferencia placentaria de alogliptina.

Lactancia

Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna. La alogliptina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de alogliptina. La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de máquinas

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Nasofaringitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor abdominal: Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito: Frecuente
Erupción: Frecuente
Experiencia postcomercialización
Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico
Hipersensibilidad: No conocida

Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis aguda: No conocida

Trastornos hepatobiliares
Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme: No conocida
Angioedema: No conocida
Urticaria: No conocida

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observaron interacciones clínicamente significativas (tanto con medicamentos como con alimentos) ni se identificó la necesidad de ajustar la dosis de alogliptina y otros fármacos administrados de manera concomitante.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo P450 (CYP) no es relevante. No se observaron interacciones medicamentosas significativas con los sustratos CYP o los inhibidores sometidos a prueba, o con los fármacos excretados por vía renal.

Efectos de otros productos médicos en la alogliptina

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demostraron que no hay efectos clínicos relevantes con gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8/9), fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), ketoconazol (a un inhibidor de CYP3A4), ciclosporina (un inhibidor de glucoproteína p), voglibosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona o atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina en otros productos médicos

Los estudios in vitro sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce isoformas CYP 450 en concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios in vitro, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato ni un inhibidor de transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador de anión orgánico 1, transportador de anión orgánico 3 o transportador de catión orgánico 2 (OCT-2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con inhibidores de glucoproteína p o sustratos.

En estudios clínicos, la alogliptina no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la cafeína, warfarina (R), pioglitazona, gliburida, tolbutamida, warfarina (S), dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, por lo que proporcionaron evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacción con sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glucoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efectos sobre el tiempo de protrombina o la Relación Normalizada Internacional cuando se administró de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros productos médicos antidiabetes

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no mostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.3., 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 Contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de interacciones**
- **Inserto e Información para el prescriptor Versión 5.1**

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis de 25 mg de alogliptina se administra por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Resumen de observaciones especiales de posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

- **En pacientes con insuficiencia renal leve, no es necesario ajustar la dosis.**
- **En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis recomendada es 12.5mg**
- **En pacientes con insuficiencia renal severa o en etapa terminal de enfermedad renal, la dosis recomendada es 6.25 mg. La alogliptina puede administrarse independientemente de los tiempos de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. La alogliptina no se ha estudiado en pacientes con diálisis peritoneal.**

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Grado A y B o calificación 5 a 9).

La alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Grado C o calificación mayor a 9), y por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes

Pacientes mayores

No hay datos.

Debido a que la función renal de los adultos mayores normalmente disminuye, la dosis debe ajustarse según corresponda conforme al grado de insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aún no se han establecido la seguridad y la efectividad de la alogliptina en pacientes pediátricos.

Nuevas Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la alogliptina o a cualquiera de sus componentes

Nuevas advertencias y precauciones:

Pancreatitis aguda

Se han reportado eventos de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización de la alogliptina y estos han sido relacionados con otros inhibidores de DPP-4. Después de iniciar la toma de alogliptina, los pacientes deben estar en observación para determinar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis. Si existe la sospecha de pancreatitis, la alogliptina debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse el manejo correspondiente. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado eventos de reacciones serias de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con alogliptina como angioedema y reacciones adversas severas de tipo cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, los cuales se han asociado con otros inhibidores de DPP-4. En caso de sospechar una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la alogliptina.

Efectos hepáticos

Se han recibido reportes de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia renal, posteriores a la comercialización. Los pacientes deben estar en observación en caso de presentarse posibles anomalías hepáticas. Deben hacerse pruebas hepáticas en pacientes que presenten síntomas que indiquen daño hepático. De encontrarse alguna anomalía sin poder establecer una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión de alogliptina.

Hipoglucemia

Es sabido que la insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia al usarse en combinación con la alogliptina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de alogliptina, y posteriormente de forma periódica. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que requieren diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Falla cardíaca

- **Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca**
- **Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento**

Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Este fármaco puede usarse durante el embarazo sólo si los beneficios son mayores que los riesgos para la madre y el feto. Se han realizado estudios de desarrollo y reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, el promedio de exposición humana con la dosis clínica recomendada, y no indicaron que hubiera evidencia de discapacidad en fertilidad y/o daño al feto a causa de la alogliptina. En las ratas embarazadas se observó transferencia placentaria de alogliptina.

Lactancia

Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna. La alogliptina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de alogliptina. La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche humana.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de máquinas

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Nasofaringitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal: Frecuente

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito: Frecuente

Erupción: Frecuente

Experiencia postcomercialización

Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad: No conocida

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis aguda: No conocida

Trastornos hepatobiliares
Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme: No conocida
Angioedema: No conocida
Urticaria: No conocida

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observaron interacciones clínicamente significativas (tanto con medicamentos como con alimentos) ni se identificó la necesidad de ajustar la dosis de alogliptina y otros fármacos administrados de manera concomitante.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo P450 (CYP) no es relevante. No se observaron interacciones medicamentosas significativas con los sustratos CYP o los inhibidores sometidos a prueba, o con los fármacos excretados por vía renal.

Efectos de otros productos médicos en la alogliptina

Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demostraron que no hay efectos clínicos relevantes con gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8/9), fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), ketoconazol (a un inhibidor de CYP3A4), ciclosporina (un inhibidor de glucoproteína p), voglibosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona o atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina en otros productos médicos

Los estudios in vitro sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce isoformas CYP 450 en concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios in vitro, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ni un inhibidor de transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador de anión orgánico 1, transportador de anión orgánico 3 o transportador de catión orgánico 2 (OCT-2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con inhibidores de glucoproteína p o sustratos.

En estudios clínicos, la alogliptina no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la cafeína, warfarina (R), pioglitazona, gliburida, tolbutamida, warfarina (S), dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, por lo que proporcionaron evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacción con sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glucoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efectos sobre el tiempo de protrombina o la Relación Normalizada Internacional cuando se administró de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros productos médicos antidiabetes

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no mostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

3.1.9.20. REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191136632 / 20201072904
Fecha : 14/04/2020
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 No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2020002416 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.9.1, en el sentido de allegar el inserto para usuario, con el fin de continuar con 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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. 12 de 2020 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	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. 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. 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.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	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.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤ 1

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.
--	--

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente

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 $[CrCl] \geq 15$ 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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*, [†] 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

Acta No. 12 de 2020 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
	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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



dosis única de REAMPLA disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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 $C_{máx}$ 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.

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 25 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto Versión CDSv12.0 de 20 de Marzo de 2019 para el producto de la referencia.

3.1.9.21. AZYDROP 15 MG/G

Expediente : 20019769
Radicado : 20191151994 / 20201067136
Fecha : 30/03/2020
Interesado : Laboratoires Thea / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada envase unidosis por 250 mg de solución contiene 3.575 mg de Azitromicina Anhidra

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Acta no. 37/2010 (3.1.2.14.)

Tratamiento tópico antibacteriano de las conjuntivitis causadas por cepas sensibles: o conjuntivitis bacteriana purulenta. O conjuntivitis tracomatosa causada por chlamydia trachomatis.

Contraindicaciones

Acta no. 2/2014(3.4.2)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la azitromicina, a cualquier otro macrólido o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso: las soluciones de colirio no se deben inyectar o ingerir. Las soluciones de colirio no deben utilizarse para inyecciones peri o intraoculares. En caso de reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse. Según el

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concejo internacional sobre las enfermedades que afectan al ojo y al tracto genital o susceptibles de transmitir al recién nacido, la conjuntivitis no tracomatosa causada por *chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis causada por *neisseria gonorrhoeae* requieren un tratamiento sistémico. Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa. Este tratamiento no se debe utilizar como profilaxis de la conjuntivitis bacteriana del recién nacido. Se debe informar al paciente que no es necesario continuar la instilación después del tratamiento de 3 días, aunque persistan signos residuales de conjuntivitis bacteriana. La mejora de los síntomas se produce generalmente dentro de los 3 días. Si no hay signos de mejora después de 3 días, debe considerarse el diagnóstico. Los pacientes con conjuntivitis bacteriana no deben usar lentes de contacto. Prolongación del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología del producto de la referencia, el cual presente respuesta al Auto No. 2019014914

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

La dosis recomendada para adultos (inclusive pacientes de edad avanzada) y niños desde el nacimiento hasta los 17 años de edad es una gota en el/los ojo(s) a ser tratado(s) dos veces al día: una gota por la mañana y una gota por la tarde.

La duración del tratamiento es de tres días.

Debido a la acción prolongada del producto, es innecesario prolongar el tratamiento más allá de tres días, incluso si usted tiene signos residuales de la infección bacteriana.

Siempre y cuando tengan en cuenta en la información de seguridad lo siguiente:

Según el consenso internacional sobre las enfermedades del ojo y el tracto genital que pueden transmitirse a los recién nacidos, la conjuntivitis no tracomatosa debida a *Chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis debida a *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico.

En recién nacidos y lactantes menores de 3 meses, la conjuntivitis puede acompañar a una infección sistémica (por ejemplo: neumonía, bacteriemia) debido a *Chlamydia trachomatis*. En caso de sospecha, se requiere tratamiento sistémico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento no está destinado a usarse en la profilaxis de la conjuntivitis bacteriana del recién nacido.

3.1.9.22. FUCICORT® CREMA

Expediente : 35515
Radicado : 20191251141
Fecha : 17/12/2019
Interesado : LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS A/S

Composición: Cada 100g de Crema contiene: Ácido fusídico hemihidrato (20,4 mg) equivalente a ácido fusídico anhidro 2 g y betametasona valerato (1,214 mg) equivalente a betametasona 0.1 g

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones

Nuevas indicaciones:

Dermatitis, especialmente alérgica y eczema tóxico infectado por microorganismos sensibles al ácido fusídico.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico, valerato de betametasona o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Debido al contenido de corticoesteroide, fucicort® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- infecciones fúngicas sistémicas
- infecciones primarias de la piel causadas por hongos, virus o bacterias, no tratadas o no controladas por un tratamiento adecuado
- manifestaciones de la piel en relación a tuberculosis, no tratadas o no controladas por una terapia apropiada.
- rosácea, acné vulgaris y dermatitis perioral
- enfermedades de la piel en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y dermatitis de pañal.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

La terapia tópica continua a largo plazo con corticoesteroides debe evitarse, cuando sea posible, especialmente en niños, debido a que la supresión adrenal puede ocurrir incluso sin oclusión.

Dependiendo del sitio de aplicación, debe considerarse siempre la posible absorción sistémica del valerato de betametasona durante el tratamiento con fucicort®.

Debido al contenido de corticoesteroide, fucicort® debe usarse con cuidado cerca de los ojos. Evitar que fucicort® se introduzca en los ojos

Puede ocurrir supresión del eje reversible hipotalámico-pituitario-adrenal (hpa) después de la absorción sistémica de corticoesteroides tópicos.

Fucicort® debe usarse con cuidado en niños como pacientes pediátricos ya que los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a los corticoesteroides tópicos inducidos a la supresión del eje hpa y síndrome de cushing que en los pacientes adultos. Evitar cantidades grandes, oclusión y tratamiento prolongado

Debido al contenido de valerato de betametasona, el uso tópico prolongado de fucicort® puede causar atrofia de la piel.

Se ha reportado resistencia bacteriana que ocurre con el uso tópico de ácido fusídico. El uso extendido o recurrente del ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico. Limitar la terapia con ácido fusídico y valerato de betametasona a no más de 14 días y al mismo tiempo minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

Esto también previene el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticoesteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones debido a las bacterias resistentes al antibiótico.

Debido al contenido de corticoesteroide que tiene efecto inmunosupresor, el tratamiento de fucicort® puede ser asociado con la susceptibilidad incrementada a infección, agravamiento de infección existente, y activación de infección latente. Se aconseja cambiar al tratamiento sistémico si la infección no puede ser controlada con tratamiento tópico

Fucicort® contiene clorocresol y alcohol cetosteárico.

El contenido de clorocresol puede causar reacciones alérgicas y el alcohol cetosteárico puede causar sarpullido local de la piel (por ejemplo dermatitis de contacto)

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

- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto para usuario, versión: 13 diciembre 2019
- Información para Prescribir, versión: 13 diciembre 2019

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:

Nuevas precauciones y advertencias

La terapia tópica continua a largo plazo con corticoesteroides debe evitarse, cuando sea posible, especialmente en niños, debido a que la supresión adrenal puede ocurrir incluso sin oclusión.

Dependiendo del sitio de aplicación, debe considerarse siempre la posible absorción sistémica del valerato de betametasona durante el tratamiento con Fucicort®.

Debido al contenido de corticoesteroide, Fucicort® debe usarse con cuidado cerca de los ojos. Evitar que Fucicort® se lin introduzca en los ojos.

Puede ocurrir supresión del eje reversible hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) después de la absorción sistémica de corticoesteroides tópicos.

Fucicort® debe usarse con cuidado en niños como pacientes pediátricos ya que los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a los corticoesteroides tópicos inducidos a la supresión del eje HPA y síndrome de Cushing que en los pacientes adultos. Evitar cantidades grandes, oclusión y tratamiento prolongado).

Debido al contenido de valerato de betametasona, el uso tópico prolongado de Fucicort® puede causar atrofia de la piel.

Se ha reportado resistencia bacteriana que ocurre con el uso tópico de ácido fusídico. El uso extendido o recurrente del ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico. Limitar la terapia con ácido fusídico y valerato de betametasona a no más de 14 días y al mismo tiempo minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

Esto también previene el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticoesteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones debido a las bacterias resistentes al antibiótico.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al contenido de corticoesteroide que tiene efecto inmunosupresor, el tratamiento de Fucicort® puede ser asociado con la susceptibilidad incrementada a infección, agravamiento de infección existente, y activación de infección latente. Se aconseja cambiar al tratamiento sistémico si la infección no puede ser controlada con tratamiento tópico.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Fucicort® contiene clorocresol y alcohol cetoestearílico.

El contenido de clorocresol puede causar reacciones alérgicas y el alcohol cetoestearílico puede causar sarpullido local de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Embarazo:

Ácido fusídico:

No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica al ácido fusídico es insignificante.

Valerato de betametasona:

No hay datos o una cantidad limitada de datos del uso de valerato de betametasona tópico en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fucicort® no debe ser usado durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con ácido fusídico y valerato de betametasona.

Lactancia:

No se anticipan efectos en el recién nacido/infante lactando ya que la exposición sistémica de ácido fusídico y valerato de betametasona aplicado tópicamente a un área limitada de piel en la mujer lactando es insignificante.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fucicort® puede ser usado durante la lactancia pero se recomienda evitar la aplicación de Fucicort® en las mamas.

Fertilidad:

No hay estudios clínicos con Fucicort® en cuanto a la fertilidad.

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fucicort® crema no tiene influencia o influencia insignificante en la habilidad para conducir y usar máquinas.

Nueva posología

Adultos y población pediátrica:

Aplicar la crema sobre el área afectada, dos o tres veces al día, durante un máximo de 14 días.

Oclusión del área afectada en adultos

En adultos, el tratamiento de lesiones más resistentes puede reforzarse aplicando este medicamento con vendaje oclusivo. En estos casos, la oclusión nocturna se considera, por regla general, una opción adecuada.

La oclusión del área afectada debe evitarse en la población pediátrica

Adicionalmente, la Sala solicita incluir en la tabla de reacciones adversas: Visión borrosa (frecuencia no conocida) y ajustar el Inserto para usuario, versión: 13 diciembre 2019 e Información para Prescribir, versión: 13 diciembre 2019 al presente concepto.

3.1.9.23. DIPROSALIC® UNGÜENTO

Expediente : 20070719
Radicado : 20191253369
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada 100g contiene Betametasona dipropionato equivalente a betametasona base 0,050g y ácido salicílico micronizado 3g

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Crema

Indicación: Queratolítico. Útil en el manejo de enfermedades hiperqueratósicas y Eritematoescamosas.

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 precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para el prescriptor, versión: 082017

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.

3.1.9.24. RENOCIS (ACIDO DIMERCAPTOSUCCINICO 1,00000 MG)

Expediente : 19996664
Radicado : 20191207649
Fecha : 22/10/2019
Interesado : QUIRÚRGICOS LTDA

Composición: Cada Frasco contiene ACIDO DIMERCAPTOSUCCINICO 1,00000 mg

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Luego de reconstitución con la solución de pertecnetato (99mtc) de sodio, puede ser utilizado para: imágenes renales estáticas (planares o tomográficas), estudios morfológicos de la corteza renal, función renal individual, localización del riñón ectópico

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 Posología

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de embarazo y Lactancia
- Modificación de reacciones adversas

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.

**3.1.9.25. TRAMAL LONG® 100 mg TABLETAS
TRAMAL LONG® 50 mg TABLETAS**

Expediente : 26656 / 19961424
Radicado : 20181222474/ 20181222475
Fecha : 29/10/2018
Interesado : GRÜNENTHAL GMBH

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de tramadol clorhidrato.
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de tramadol clorhidrato.

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

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 precauciones o advertencias
- Modificación interacciones
- Inserto para el usuario, versión 3.1_CO_LONG de Septiembre 2018.
- Información para el prescriptor, versión 18.1_CO de Septiembre 2018

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.

**3.1.9.26. ADORLAN® TABLETAS
ADORLAN® FORTE**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20011990 / 20121750
Radicado : 20191177118 / 20191176107
Fecha : 10/09/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene tramadol clorhidrato 25 mg, diclofenaco sódico 25 mg.
- Cada tableta contiene 50mg de Tramadol Clohidrato, 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Tableta

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario, Versión: IPP versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0)
- Información para el prescriptor, Versión: IPP versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0)

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.

3.1.9.27. NOXAFIL® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19985477
Radicado : 20191220549
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada 100 mL contiene 4.0 g de Posaconazol Micronizado

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Noxafil (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años:

Candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol.

Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos.

Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos.

Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

Coccidioidomycosis Noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.

La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

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
- Modificación de reacciones adversas

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.

3.1.9.28. YONDELIS® 1 MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN

Expediente : 19997476

Radicado : 20191232582

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 25/11/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 1 mg de Trabectedina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Yondelis está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de los tejidos blandos (STB), tras el fracaso de antraciclinas e ifosfamida, o que no son elegibles para recibir estos agentes. Los datos de la eficacia se basan principalmente en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma.

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 Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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.

**3.1.9.29. Rivotril Tabletas 2,0 mg
Rivotril Tabletas 0,5 mg
Rivotril Solución Oral 2,5 mg/mL**

Expediente : 63502 / 63504 / 63503
Radicado : 20191238468 / 20191239645 / 20191239650
Fecha : 03/12/2019
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD

Composición:

Cada tableta contiene Clonazepan 2,0 mg.

- Cada tableta contiene Clonazepan 0,5 mg.
- Cada mL contiene Clonazepan 2,5 mg

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta
- Solución oral

Indicaciones:

Epilepsia

Rivotril está indicado -principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento- en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de lennox-gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de west) y las crisis tónicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia como apoyo a las terapias de comportamiento. Mayores de 18 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 Posología
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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.

**3.1.9.30. VALCOTE® ER 250 MG
VALCOTE® ER 500 MG**

Expediente : 19944041 / 20119257
Radicado : 20191211393 / 20191211396
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta de liberación prolongada contiene 269.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 250 mg de Ácido Valproico
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 538.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 500 mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Solicitud: El interesado solicita a la sala especializada de medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación

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.

3.1.9.31. HARMETONE® tabletas 10 mg

Expediente : 19901992
Radicado : 20181174793 / 20191208632
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Domperidona

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Aumento de la motilidad gastrointestinal y del tono del esfínter cardial
Antiemético.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008552 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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.

3.1.9.32. SABRIL® 500 mg

Expediente : 51881
Radicado : 20191062128 / 20191249072
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia.

Composición: Cada comprimido contiene 500mg de vigabatrina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la epilepsia refractaria a otros antiepilépticos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010919 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.9.33. BRINEURA®

Expediente : 20142418
Radicado : 20191252173
Fecha : 17/12/2019
Interesado : BioMarin Colombia Ltda.
Composición: Cerliponasa Alfa 30 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

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 Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación de Inserto/IPP Dec2019 versión 3

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



**3.1.9.34. PLEGRIDY®63 UG SOLUCIÓN INYECTABLE
PLEGRIDY®94 UG SOLUCIÓN INYECTABLE
PLEGRIDY®125 UG SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20107671 / 20107726 / 20084464
Radicado : 20191255726 / 20191255732 / 20191255734
Fecha : 20/12/2019
Interesado : BIOGEN IDEC LIMITED.

Composición:

- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 63 mcg de Peginterferon Beta-1A
- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 94 mcg de Peginterferon Beta-1A
- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 125 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

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 Posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Aprobación de Inserto/IPP versión 05 NOV. 2019

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.

3.1.9.35. RIOPAN GEL MAGALDRATO/DIMETICONA

Expediente : 20087447
Radicado : 20191150878
Fecha : 06/08/2019

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada 100 mL de gel contiene 8 g de Magaldrato al 10% + 1 g de Dimeticona al 30% (equivalente a 950 mg de Dimetilpolisiloxano)

Forma farmacéutica: Gel oral

Indicaciones:

Antíácido para uso de corta duración (1 ó 2 días).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.

Precauciones y advertencias: debido a que no hay suficiente experiencia en niños menores de 12 años no se recomienda el uso en este grupo de edad. En pacientes con disfunción renal, se pueden presentar niveles altos de aluminio en plasma y tejido (predomina sistema nervioso y óseo) manifestándose como fenómeno de sobredosificación. Adicionalmente deberá monitorearse los niveles séricos de magnesio. Debido a la posible conexión entre niveles elevados de aluminio sérico y el desarrollo de encefalopatías, se deberá tener cuidado especial en pacientes que requieren diálisis.

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
- Inserto CCDS versión 6.1
- Información para prescribir CCDS versión 6.1

Nueva dosificación

10-20 ml o 1-2 unidades (bolsitas / 2 cucharaditas) varias veces al día cuando sea necesario o después de las comidas y antes de acostarse.

Se recomienda no exceder una dosis diaria de 6400 mg de magaldrato

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

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 pacientes con insuficiencia renal, 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) /, 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.

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 órganos sistema *	/ de del	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

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						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.						

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9.36. SIGNIFOR® 0.3 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
SIGNIFOR® 0.6 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
SIGNIFOR® 0.9 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20058191 / 20058193 / 20057966
Radicado : 20201052714 / 20201052718 / 20201052720

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 05/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada ampolla por 1 mL contiene 0.3762 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.3 mg de Pasireotida Base
- Cada ampolla por 1 mL contiene 0.7524 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.9 mg de Pasireotida Base
- Cada ampolla por 1 mL contiene 1.1286 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.9 mg de Pasireotida Base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Signifor está indicado para el tratamiento de los pacientes con: enfermedad de cushing en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Disfunción hepática grave (clase c de child pugh).

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo: el tratamiento con signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (acth) en los pacientes con enfermedad de cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de acth puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio. En el estudio de fase iii realizado en pacientes con enfermedad de cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides. Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con signifor. Metabolismo de la glucosa: como con otros análogos de la somatostatina, se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos de la pasireotida se observó hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia. El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [glp-1] y el polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa [gip]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes. Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [gpa]/hemoglobina a1c [hba1c]). La supervisión de la gpa/hba1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada semanalmente por el propio paciente o mediante determinaciones de la gpa durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. Ej., de la gpa o la hba1c) según la práctica clínica. Si un paciente tratado con signifor padece hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (signifor) o suspenderse el tratamiento. Los pacientes aquejados de enfermedad de cushing con control inadecuado de la glucemia (definido por cifras de hba1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas. Acontecimientos cardiovasculares: se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase iii o iv de la nyha], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico. En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida prolonga el intervalo qt del electrocardiograma (ecg). Se desconoce el significado clínico de dicha prolongación. En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de cushing se observó un qtcf >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efectuados en otras poblaciones de pacientes. La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del qt, como aquellos: con síndrome de qt largo congénito; con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa. Que toman antiarrítmicos u otras sustancias capaces de prolongar el qt. Con hipopotasemia o hipomagnesemia. Se aconseja la supervisión de cualquier anomalía en el intervalo qtc y se recomienda la realización de un ecg antes de iniciar el tratamiento con signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar signifor y vigilarse de forma periódica durante la terapia. Pruebas de la función hepática: se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la alt (alanina-aminotransferasa) de más del triple del lsn (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del lsn. Se recomienda la supervisión de la función hepática antes y después de 1 o 2 semanas y de 2 o 3 meses de tratamiento con signifor. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente. En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ast (aspartato-aminotransferasa) o de alt (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del lsn, o si ocurren elevaciones de las cifras de alt o de ast de más del triple del lsn acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del lsn. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento. Vesícula biliar y acontecimientos biliares: la coleditis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida. Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con signifor y cada 6 ó 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar conforme a la práctica clínica. Hormonas hipofisarias: la deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transefenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la acth. Así pues, se debe vigilar la función de la

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipófisis(tirotropina [tsh]/tiroxina no unida a proteína [t4 libre], somatotropina [gh]/factor de crecimiento insulinoide 1 [igf-1]) antes de comenzar el tratamiento con signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

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
- Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020
- Información para prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020
- Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020

Nueva dosificación

Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

La dosis debe ajustarse en función de la respuesta y de la tolerabilidad. En los pacientes que inician el tratamiento con 0,6 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a 0,9 mg dos veces al día, según la respuesta al tratamiento, siempre que el paciente tolere la dosis de 0,6 mg. En los pacientes con respuesta estable se puede contemplar la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Se debe evaluar si el paciente responde al tratamiento (es decir, si hay una reducción clínicamente significativa del cortisol libre urinario [CLU] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad), quien debe seguir recibiendo Signifor mientras ello resulte beneficioso. Por lo general se observa una reducción máxima del cortisol libre urinario hacia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el segundo mes de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

En caso de olvido de una dosis de Signifor, la siguiente inyección debe administrarse a la hora prevista. No se debe duplicar la dosis para compensar la que se olvidó.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda que la dosis inicial sea de 0,3 mg, administrada dos veces al día, y que la dosis máxima no supere los 0,6 mg, administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años, no se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes.

Modo de administración

Signifor ha de inyectarlo por vía subcutánea el propio paciente. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor por dicha vía.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No deben ponerse dos inyecciones seguidas en un mismo lugar. Deben evitarse los lugares con signos de inflamación o de irritación. Las inyecciones subcutáneas se ponen preferiblemente en la parte superior de los muslos o en el abdomen (salvo el ombligo y la cintura).

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los beneficios terapéuticos de reducir o normalizar las concentraciones séricas de cortisol en las pacientes con enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

No se han registrado casos de sobredosis en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1 mg dos veces al día a voluntarios sanos que con suma frecuencia trajeron aparejada diarrea.

En caso de sobredosis, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Metabolismo de la glucosa

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. Se ha observado que al iniciar el tratamiento con antidiabéticos, la HbA1c baja a $<7\%$ y la GPA baja a <130 mg/dl en el 43% y el 72% de los pacientes con enfermedad de Cushing, respectivamente. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como durante las 2-4 semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento, se deberá monitorizar la glucemia (p. ej., la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas adecuadas, se reducirá la dosis de pasireotida (Signifor) o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con este producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con pasireotida y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se han descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, como por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV de la NYHA), angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida, administrada como Signifor s.c., prolonga el intervalo QT. En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF > 500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome de QT largo congénito;
- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. Es aconsejable vigilar los efectos sobre el intervalo QTc al comienzo del tratamiento

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y durante la terapia debe vigilarse el ionograma de forma periódica.

Pruebas de la función hepática

En los sujetos sanos y los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor, a las una o dos semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere clínicamente adecuado.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberá realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras desciendan a los niveles previos al tratamiento. Deberá interrumpirse el tratamiento con pasireotida si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato- transaminasa) o de ALT (alanina-transaminasa) de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con pasireotida se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La coleditiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor en estudios clínicos de fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor concordó con el de los análogos de la somatostatina, salvo en lo que concierne al hipocortisolismo y al grado de hiperglucemia.

Los datos mencionados a continuación reflejan la exposición a Signifor de 162 pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio de fase III. A su ingreso en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor) dos veces al día (d.v.d.). Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis. La exposición mediana al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, coleditiasis, hiperglucemia, diabetes *mellitus*, cansancio y aumento de la hemoglobina glucosilada. No hubo defunciones durante el estudio. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico aleatorizado y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas aparecen por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de gravedad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco, según los investigadores, cuya frecuencia general fue mayor del 5%, y otras reacciones adversas reseñables de frecuencia igual o menor del 5% ocurridas en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareo	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la zona superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente
Estudios complementarios				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Transaminasas elevadas ²	13 (15,8)	8 (10,0)	21 (13,0)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucosa en sangre elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Amilasa elevada	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

¹ «Colecistitis» incluye «colecistitis aguda».



² «Transaminasas elevadas» incluye «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «Gamma glutamiltransferasa elevada» y «enzima hepática aumentada».

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA_{1c} fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3 Variación de la HbA_{1c} media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número total de pacientes)	600 µg d.v.d.		900 µg d.v.d.	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n = 62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes prediabéticos (n = 38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n = 54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las cifras medias de glucosa plasmática en ayunas (GPA) aumentaron a menudo en el primer mes de tratamiento, pero en los meses posteriores descendieron o se estabilizaron. Durante los 28 días siguientes a la interrupción permanente del tratamiento con pasireotida se observaron por lo general disminuciones de los valores de GPA y HbA_{1c}, aunque siguieron siendo mayores que los iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes *mellitus* provocaron el retiro del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

En los pacientes tratados con Signifor se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

Trastornos gastrointestinales

Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor. Por lo general, se trataba de eventos leves (grado CTC bajo), que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

En el 13,6% de los pacientes inscritos en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing se han descrito reacciones en la zona de inyección. Tales reacciones también se observaron en ensayos clínicos realizados en otras poblaciones. Los eventos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

Función tiroidea

Una de las comorbilidades comúnmente descritas en la enfermedad de Cushing es el hipotiroidismo central. La disfunción tiroidea es también una reacción adversa frecuentemente asociada al uso de los análogos de la somatostatina.

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor en siete pacientes que participaron en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos guardaban relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior de la normalidad a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

Enzimas hepáticas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves (grado CTC bajo), y revirtieron al proseguir el tratamiento. Se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento con Signifor. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

La pasireotida se une moderadamente a proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multiresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida subcutánea, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

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.

3.1.9.37. SIGNIFOR® LAR 20 mg SIGNIFOR® LAR 40 mg SIGNIFOR® LAR 60 mg

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20074568 / 20090641 / 20090642
Radicado : 20201052724 / 20201052726 / 20201052730
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 27,420 mg equivalente a 20 mg de Pasireotida
- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 54.840 mg equivalente a 40 mg de Pasireotida
- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 82.260 mg equivalente a 60 mg de Pasireotida

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo para pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Disfunción hepática grave (clase c de child-pugh)

Precauciones y advertencias:

- evaluación del estado glucémico antes del inicio del tratamiento: el paciente procederá a controlarse la glucemia o a determinarse semanalmente la gpa durante los tres primeros meses y, ulteriormente, de manera periódica como sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si se desarrolla una hiperglucemia se recomienda el inicio o el ajuste de un tratamiento antidiabético. Los pacientes aquejados de control deficiente de la glucemia (definido por cifras de hba1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. Después de interrumpir

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



el tratamiento debe efectuarse un control glucémico (por ejemplo, la fpg o la hba1c) como determine la práctica clínica. En los pacientes con un control deficiente de la glucemia debe intensificarse el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con este medicamento y durante el mismo.

- se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia. Puede que sea necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos que regulan el equilibrio electrolítico. Se recomienda cautela en los pacientes que presentan o pueden presentar una prolongación del intervalo qtc (por ejemplo, los pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome del qt largo congénito; cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa; los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo qt). La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes del tratamiento y vigilarse durante el mismo. Se recomienda un electrocardiograma inicial antes de comenzar el tratamiento, 21 días después de iniciado éste y como proceda clínicamente a continuación.

- se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con este medicamento, después de dos a tres semanas de tratamiento y luego mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado. Es necesario interrumpir el tratamiento con pasireotida si el paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática clínicamente significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de asat (aspartato-aminotransferasa) o de alat (alanina-aminotransferasa) por lo menos cinco veces mayor que el Isn, o si ocurren elevaciones de las cifras de alat o de asat de más del triple del Isn acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del Isn. Después de interrumpir el tratamiento con este medicamento debe supervisarse al paciente hasta que se hayan resuelto tales trastornos. El tratamiento no se reiniciará si las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con este medicamento.

- se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar antes del inicio y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con este medicamento.

- se recomienda la vigilancia de la función hipofisaria (a saber, tsh / t4 libre, acth) antes del tratamiento con este medicamento y periódicamente durante éste.

- es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo. Puede que sea necesario iniciar una terapia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temporal sustitutiva con esteroides exógenos o bien una reducción o interrupción de la dosis de este medicamento.

- la coadministración de este medicamento y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de esta última.
- embarazo: este medicamento únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.
- lactancia: no debe usarse durante la lactancia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020
- Información para prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020
- Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor LAR es de 40 mg administrados por inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas (cada 28 días).

La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, IGF-1) no estén perfectamente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor LAR con la dosis de 40 mg.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para tratar las sospechas de reacción adversa y los efectos terapéuticos excesivos (IGF-1 < límite inferior de la normalidad) podría ser necesario reducir la dosis de Signifor LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente en fracciones de 20 mg.

Omisión de dosis

Si se omite una inyección de Signifor LAR, deberá aplicarse lo antes posible y la siguiente deberá programarse para 4 semanas después a fin de reanudar el esquema normal de administración cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 20 mg cada 4 semanas, y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas

Signifor LAR no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años con acromegalia, no se recomienda el uso de Signifor LAR en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor LAR en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes

Modo de administración

Signifor LAR solo debe administrarse por inyección intramuscular profunda aplicada por un profesional sanitario capacitado. La suspensión de Signifor LAR debe prepararse siempre

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



justo antes de la administración. La aplicación de las inyecciones intramusculares repetidas debe ir alternándose entre el glúteo derecho y el izquierdo.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes acromegálicos que presentaron hiperglucemia, por lo general la manifestación parecía responder al tratamiento antidiabético. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes en los estudios clínicos realizados con este fármaco.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] / hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los tres primeros meses, y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como en las cuatro a seis semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento se deberá monitorizar la glucemia (por ejemplo, la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor LAR, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas apropiadas, se reducirá la dosis de Signifor LAR o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con el producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se ha descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, como por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida administrada por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT. En los estudios de fase III realizados con Signifor LAR, todos los eventos relacionados con el QT fueron pasajeros y se resolvieron sin necesidad de intervención terapéutica. En los ensayos de fase III realizados en pacientes con acromegalia no se detectaron diferencias clínicamente destacables en los eventos de prolongación del intervalo QT entre Signifor LAR y los análogos de la somatostatina que se emplearon como tratamiento de comparación.

En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome del QT largo congénito;

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. A los 21 días del comienzo del tratamiento (y después cuando esté clínicamente indicado) es aconsejable descartar la existencia de efectos sobre el intervalo QT. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor LAR y controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, a las dos o tres semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere adecuado desde el punto de vista clínico.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberán hacer análisis frecuentes hasta que los valores regresen a las cifras preterapéuticas. Deberá interrumpirse el tratamiento con Signifor LAR si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-transaminasa) o de ALT de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con Signifor LAR se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor LAR.

Vesícula biliar y eventos relacionados

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La colelitiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor LAR, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática. Los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis, por lo que los pacientes acromegálicos podrían presentar insuficiencia de una o más hormonas hipofisarias. Dado que la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se vean inhibidas hormonas hipofisarias distintas de la GH/IGF-1. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina/T4 libre, etc.) antes de comenzar el tratamiento con Signifor LAR y de forma periódica durante el mismo.

Hipocortisolismo

En los pacientes tratados con Signifor LAR, el descenso de la secreción de corticotropina puede provocar hipocortisolismo. En estudios clínicos con pasireotida en pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de hipocortisolismo. Por consiguiente, se recomienda vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor LAR o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor LAR y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios con pasireotida administrada por vía subcutánea a animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor LAR únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna humana. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor LAR no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir los niveles de la GH y normalizar la concentración del IGF-1 en pacientes acromegálicas tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 tratados con Signifor LAR y 72 tratados con Signifor subcutáneo) en estudios de fases I, II y III. El perfil toxicológico de Signifor LAR concuerda con el de los análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de trastornos del metabolismo de la glucosa que se observa con Signifor LAR.

Estudio C2305

En el estudio C2305, 358 pacientes definidos como «pacientes sin tratamiento farmacológico anterior» (es decir, que no habían recibido tratamiento farmacológico y habían sido operados sin éxito o no eran candidatos a la cirugía) fueron asignados aleatoriamente al grupo de Signifor LAR (dosis inicial de 40 mg con posibilidad de aumento a 60 mg) o de Sandostatin LAR (dosis inicial de 20 mg con posibilidad de aumento a 30 mg) en régimen de doble enmascaramiento. Las características demográficas iniciales eran parejas entre los grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45,4 años, con porcentajes iguales de hombres y mujeres, y un 60,3% de los pacientes eran de raza blanca. La media de la duración de la exposición a Signifor LAR en las fases principal y de ampliación fue de 75 semanas ($N = 178$).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en las fases principal y de ampliación en los grupos de Signifor LAR y Sandostatin LAR fueron diarrea (33,1% y 40,6%), colelitiasis (30,9% y 36,7%), hiperglucemia (28,1% y 7,2%) y diabetes *mellitus* (19,7% y 3,9%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los Criterios comunes de toxicidad (CTC) notificadas en más del 2% de los pacientes de los grupos tratados con Signifor LAR o con Sandostatin LAR fueron: diabetes *mellitus* (4,5% y 0%), diarrea (0,6% y 2,8%) e hiperglucemia (2,2% y 0,6%).

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento en el estudio de fase III fueron similares a las notificadas en las fases principal y de ampliación.

Estudio C2402

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio C2402, 198 pacientes en los que no se había logrado el control bioquímico ($\text{GH} \leq 2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizado) con la administración de análogos de la somatostatina de primera generación (definidos como «pacientes con control insuficiente») fueron aleatorizados para recibir 40 mg de Signifor LAR, 60 mg de Signifor LAR (ambos en régimen de doble enmascaramiento) o el tratamiento activo de comparación (continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin LAR o lanreotida ATG sin enmascaramiento). Las características demográficas iniciales eran parejas entre los tres grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45 años, los porcentajes de hombres y mujeres fueron aproximadamente iguales y la mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de la exposición en la fase principal del estudio C2402 fue de 24 semanas en todos los grupos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron con Signifor LAR 40 mg, 60 mg y el tratamiento activo de comparación en la fase principal de 24 semanas del estudio C2402 fueron: hiperglucemia (33,3%, 29,0% y 6,1%), diabetes *mellitus* (19,0%, 25,8% y 4,5%) y diarrea (11,1%, 19,4% y 1,5%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los CTC notificadas en más del 2% de los pacientes tratados con Signifor LAR 40 mg, 60 mg o el tratamiento activo de comparación fueron: hiperglucemia (11,1%, 8,1% y 0%), diabetes *mellitus* (0%, 3,2% y 0%) y dolor abdominal (1,6%, 0% y 0%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del estudio de fase III C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase III C2402, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia no superior al 5% en los dos estudios de fase III. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los estudios de acromegalia de fase III

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	C2305, fase principal y de ampliación (exposición media: 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media: 24 semanas) Pacientes con control insuficiente	Categoría de frecuencia	
	Signifor LAR 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor LAR 40 mg n (%) N = 63	Signifor LAR 60 mg n (%) N = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Vómitos	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares ⁴				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Colecistitis ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Fatiga (cansancio)	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Glucosa elevada en sangre	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Transaminasas elevadas ⁶	11 (6,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	0	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Lipasa elevada	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Amilasa elevada en sangre	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente

¹ Se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor LAR tras los primeros tres o seis meses de tratamiento (al alcanzarse el estado de equilibrio) si los parámetros bioquímicos evidenciaban una GH media $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ o un IGF-1 > LSN (relacionada con la edad y el sexo).

² «Insuficiencia suprarrenal» también incluye «hipocortisolismo».

³ «Bradicardia sinusal» también incluye «bradicardia».

⁴ «Colestasis» se notificó en la enfermedad de Cushing, aunque no se notificó en estos estudios clínicos de acromegalia.

⁵ «Colecistitis» también incluye «colecistitis aguda».

⁶ «Transaminasas elevadas» incluye: «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «γ-glutamilttransferasa elevada» y «transaminasas elevadas». «Tiempo prolongado de protrombina» se notificó en los ensayos clínicos de la enfermedad de Cushing, y en los estudios clínicos de acromegalia no se notificó ningún evento que los investigadores considerasen que pudiera guardar relación con el medicamento.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor LAR. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas de interés

En los siguientes apartados se describen reacciones adversas de interés observadas con Signifor LAR en las diversas indicaciones.

Trastornos del metabolismo de la glucosa

En los pacientes tratados con Signifor LAR se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

La alteración analítica de grado 3 o 4 según los CTC que se notificó con mayor frecuencia en el estudio de fase III C2305 fue la glucosa plasmática en ayunas (GPA) elevada.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 o 4 según los CTC en el 9,6% y el 0,6% de los pacientes tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, y de grado 4 en el 0,6% o en ninguno de tales pacientes respectivos. En el estudio C2305, el aumento medio absoluto en la GPA y la HbA_{1c} fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia de sus valores iniciales. Las concentraciones medias de GPA y HbA_{1c} alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR.

En las fases principal y de ampliación del estudio C2305 abandonaron el estudio debido a reacciones adversas de diabetes *mellitus* 3 (1,7%) y 2 pacientes (1,1%) de los grupos tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las reacciones adversas de hiperglucemia provocaron el abandono de 2 (1,1%) y 0 pacientes

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de esos grupos respectivos. Las elevaciones de la GPA y de la HbA_{1c} que se observan con Signifor LAR revierten al interrumpirlo, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA_{1c} observada en los pacientes tratados con Signifor LAR que pasaron a recibir Sandostatin LAR en la fase de ampliación del estudio C2305. Los valores de GPA y HbA_{1c} se estabilizaron en cifras semejantes a las observadas en los pacientes tratados con Sandostatin LAR en la fase principal del estudio.

En el estudio C2402 se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 según los CTC en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, y en ninguno de los pacientes del grupo tratado con el tratamiento activo de comparación. Seis pacientes (4,8%) de los grupos de Signifor LAR solamente (2 pacientes [3,2%] tratados con 40 mg y 4 [6,5%], con 60 mg) debieron abandonar el estudio debido a reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor LAR. Por lo general se trataba de eventos leves, que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

Reacciones en la zona de inyección

En los estudios de fase III, la mayoría de los eventos adversos relacionados con reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor o malestar en la zona de inyección) fueron de grado 1 o 2. Su máxima incidencia se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los eventos fueron semejantes en los pacientes tratados con Signifor LAR y en los tratados con Sandostatin LAR.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio C2305, el porcentaje de pacientes que presentaron valores nuevos destacables del intervalo QT/QTc fue semejante en los dos grupos (Signifor LAR y Sandostatin LAR) hasta el momento del cruce de grupos, y hubo pocos valores atípicos destacables. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF mayor de 500 ms. Se notificó un QTcF mayor de 480 ms en 3 pacientes tratados con Signifor LAR y en 2 pacientes tratados con Sandostatin LAR, y en dichos grupos hubo 2 y 1 casos, respectivamente, de prolongación del QTcF en más de 60 ms con respecto al valor inicial. En el estudio C2402,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el único valor atípico destacable fue un QTcF mayor de 480 ms aparecido en un paciente del grupo tratado con 40 mg de Signifor LAR.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Con la formulación subcutánea se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina, pero no en los pacientes acromegálicos tratados con Signifor LAR. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colestitis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzca pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- caciones orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multirresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida administrada en forma de Signifor subcutáneo, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**3.1.9.38. TOPAMAC® 25 mg TABLETAS
TOPAMAC® 50 mg TABLETAS
TOPAMAC® 100 mg TABLETAS
TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg**

Expediente : 225390 / 25392 / 213766 / 19926868
Radicado : 20201052612 / 20201052613 / 20201052619 / 20201052622
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Topiramato
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Topiramato
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Topiramato
- Cada cápsula contiene 15 mg de Topiramato

Forma farmacéutica:

- Tableta cubierta con película
- Tableta cubierta con película
- Tableta cubierta con película
- Cápsula dura

Indicaciones:

Indicado como monoterapia en la terapia para adultos y niños (2 años en adelante) con crisis epilépticas parciales o en crisis tónico-clónicas generalizadas. También se recomienda en adultos y niños como tratamiento adyuvante en crisis asociada con el síndrome lennox gastaut. Profilaxis en el dolor de migraña

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo, lactancia, daño renal. debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de la formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones

Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Deterioro cognitivo

Si bien es de etiología multifactorial, en caso de presentarse se debe evaluar riesgo beneficio y en ciertos casos considerar la reducción o suspensión del tratamiento.

Retirada de topamac®

En pacientes con o sin antecedente de convulsiones o epilepsia, los fármacos antiepilépticos (faes), incluyendo topamac®, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de las convulsiones o aumentar la frecuencia de las convulsiones. En estudios clínicos, las dosificaciones diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y de 25 a 50 mg en adultos recibiendo topamac® a dosis hasta de 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, topamac® fue gradualmente retirado en un periodo de 2 a 8 semanas. Se recomienda monitoreo adecuado, en situaciones donde el rápido retiro de topamac® es médicamente requerido.

Insuficiencia renal

La principal vía de eliminación del topiramato no modificado y sus metabolitos es a través del riñón. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia moderada o severa pueden tomar 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario comparados con 4 a 8 días en los pacientes con función renal normal.

Al igual que en todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por la respuesta clínica (es decir, control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios) con el

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conocimiento de que los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más largo para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

Hidratación

Oligohidrosis (disminución de la sudoración) y anhidrosis se han reportado en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y la hipertermia (aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños pequeños expuestos a altas temperaturas ambientales.

La hidratación adecuada cuando se está usando topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante las actividades como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Se ha observado un aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/ideación suicida

Los faes, incluyendo topamac®, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para alguna indicación. Un meta-análisis de los estudios aleatorizados controlados con placebo de los faes ha mostrado un aumento del riesgo del comportamiento e ideación suicida (0.43% con los faes frente al 0.24% con el placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron eventos relacionados con el suicidio (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) a una frecuencia del 0.5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de los 8652 pacientes tratados) en comparación con el 0.2% tratados con el placebo (8 de los 4045 pacientes). Se reportó un suicidio consumado en un estudio doble ciego de trastorno bipolar en un paciente con topiramato.

Por lo tanto, se deben monitorear los signos de comportamiento y ideación suicida en los pacientes y se debe considerar el tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) buscar consejo médico inmediato si surgen signos de comportamiento o ideación suicida.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en mayor riesgo de la formación de cálculos renales y de los signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen formación previa de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma confiable la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que toman otra medicación asociada con nefrolitiasis pueden estar en mayor riesgo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución ya que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha reportado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben topamac®. Los síntomas incluyen una disminución de la agudeza visual de aparición súbita y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente la midriasis. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar produciendo desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas típicamente ocurren dentro del primer mes de inicio de la terapia con topamac®. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato se ha reportado en pacientes pediátricos, así como en adultos.

El tratamiento incluye la discontinuación de topamac®, lo más rápido posible a juicio del médico tratante, y medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente producen una disminución de la presión intraocular.

La elevación de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede ocasionar graves secuelas incluyendo pérdida permanente de la visión.

Defectos del campo visual

Se han reportado defectos del campo visual de pacientes que reciben topiramato, independientemente del aumento de la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de la discontinuación de topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Acidosis metabólica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La acidosis metabólica, hiperclorémica, sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado con el tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones son usualmente leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/l con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y de aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones hasta valores por debajo de 10 mmol/l. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos fármacos) pueden sumarse a los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir el índice de crecimiento. El efecto del topiramato sobre el crecimiento y las secuelas óseas relacionadas no se han investigado sistemáticamente en poblaciones pediátricas o de adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda evaluación apropiada incluyendo los niveles séricos de bicarbonato con la terapia con topiramato. Si se desarrolla y persiste la acidosis metabólica, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Hiperamonemia y encefalopatía

Se han reportado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato (ver sección reacciones adversas). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha reportado hiperamonemia más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente y ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados a la monoterapia con topiramato o como tratamiento adjunto, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amoníaco.

Mujeres en edad reproductiva

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Topamac® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Existe un riesgo incrementado de trabajo de parto pretérmino y parto prematuro asociado con el uso de faes incluyendo topiramato.

Complemento nutricional

Se puede considerar un suplemento alimenticio o el aumento de la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso mientras está tomando este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión 22 de Octubre 2019
- Información para prescribir versión 22 de Octubre 2019

Nueva dosificación

Posología y Administración

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con TOPAMAC®. En raras ocasiones, la adición de TOPAMAC® a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar resultados clínicos óptimos. La adición o el retiro de fenitoína y carbamazepina a la terapia adjunta con TOPAMAC® puede requerir ajustar la dosis de TOPAMAC®.

Posología

Se recomienda que la terapia se inicie con una dosis baja seguida de la titulación hasta una dosis efectiva.

Epilepsia - Tratamiento adjunto

- Adultos

La terapia debe comenzar con 25 a 50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado del uso de dosis iniciales más bajas, pero no se han estudiado sistemáticamente. Posteriormente, a intervalos semanales o quincenales, la dosis debe incrementarse en 25 a 50 [hasta 100] mg/día y debe tomarse en dos dosis divididas. La titulación de la dosis

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe estar guiada por la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar la eficacia con la dosificación de una vez al día.

En estudios clínicos como terapia adjunta, 200 mg fue eficaz y fue la dosis más baja estudiada. Por lo tanto, se considera como la dosis mínima efectiva. La dosis usual diaria es 200 a 400 mg en dos dosis divididas. Pacientes individuales han recibido dosis tan altas como 1600 mg/día.

Estas recomendaciones de la dosificación aplican a todos los adultos, incluyendo ancianos, en ausencia de enfermedad renal subyacente (ver sección Advertencias y Precauciones – Insuficiencia Renal).

- Niños de 2 años de edad y mayores

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAC® como terapia adjunta es aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg (o menos, basado en un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primera semana. Luego, la dosis debe incrementarse a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe ser guiada por la respuesta clínica.

Se han estudiado dosis diarias hasta de 30 mg/kg/día y generalmente fueron bien toleradas.

Epilepsia - Monoterapia

Cuando los fármacos antiepilépticos (FAEs) concomitantes son retirados para alcanzar la monoterapia con topiramato, se debe considerar los efectos que esto puede tener en el control de las convulsiones. A menos que por preocupaciones de seguridad se requiera una retirada brusca del FAE concomitante, se recomienda una discontinuación gradual a razón de aproximadamente un tercio de la dosis del FAE concomitante cada 2 semanas (ver sección Advertencias y Precauciones – Retirada de TOPAMAC®).

Cuando se retiran los fármacos inductores de enzimas, los niveles de topiramato se incrementarán. Se puede requerir una disminución de la dosificación de TOPAMAC® si está clínicamente indicado.

- Adultos

La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se puede incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 25 o 50 mg/día,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrados en dos dosis divididas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en adultos es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con topiramato en dosis de 1000 mg/día. Estas recomendaciones de la dosificación se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

- Niños mayores de 6 años de edad

El tratamiento de los niños de mayores de 6 años de edad debe comenzar en 0.5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. Luego la dosificación se debe incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 0.5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas. Si el niño no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos de dosis. La dosis y la tasa de titulación de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica.

El rango de la dosis objetivo inicial recomendado para la monoterapia con topiramato en niños de dos años de edad y mayores es de 100 a 400 mg/día. Los niños con convulsiones de comienzo parcial diagnosticados recientemente han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

- Adultos

La dosis total diaria recomendada de topiramato para la profilaxis en el dolor de migraña es de 100 mg/día administrada en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se debe incrementar en incrementos de 25 mg/día a intervalos de 1 semana. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar intervalos más largos entre los ajustes de la dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis total diaria de 50 mg/día. Los pacientes han recibido una dosis total diaria de hasta 200 mg/día. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

- Población pediátrica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TOPAMAC® (topiramato) no se recomienda para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLCR <70 mL/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis usual de inicio y de mantenimiento.

Debido a que TOPAMAC® se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de TOPAMAC® igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria los días de hemodiálisis. La dosis complementaria se debe administrar en dosis divididas al inicio y al terminar el procedimiento de hemodiálisis. La dosis complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando.

Insuficiencia hepática

Topiramato se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

TOPAMAC® está disponible en tabletas y en una formulación de cápsulas duras, para administración oral. Se recomienda no fraccionar las tabletas de TOPAMAC®. La formulación en cápsula dura se suministra para aquellos pacientes que no pueden ingerir las tabletas, por ejemplo, pacientes pediátricos y ancianos.

TOPAMAC® cápsula dura se puede ingerir completa o puede ser administrada abriendo con cuidado la cápsula y espolvoreando el contenido completo en una pequeña cantidad (cucharadita) de comida blanda. Esta mezcla fármaco/alimento se debe tomar de inmediato y no debe masticarse. La mezcla no se debe almacenar para uso futuro.

TOPAMAC® se puede tomar con o sin los alimentos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Deterioro cognitivo

Si bien es de etiología multifactorial, en caso de presentarse se debe evaluar riesgo beneficio y en ciertos casos considerar la reducción o suspensión del tratamiento.

Retirada de TOPAMAC®

En pacientes con o sin antecedente de convulsiones o epilepsia, los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluyendo TOPAMAC®, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de las convulsiones o aumentar la frecuencia de las convulsiones. En estudios clínicos, las dosificaciones diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y de 25 a 50 mg en adultos recibiendo TOPAMAC® a dosis hasta de 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, TOPAMAC® fue gradualmente retirado en un periodo de 2 a 8 semanas. Se recomienda monitoreo adecuado, en situaciones donde el rápido retiro de TOPAMAC® es médicamente requerido.

Insuficiencia renal

La principal vía de eliminación del topiramato no modificado y sus metabolitos es a través del riñón. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia moderada o severa pueden tomar 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario comparados con 4 a 8 días en los pacientes con función renal normal.

Al igual que en todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por la respuesta clínica (es decir, control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios) con el conocimiento de que los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más largo para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

Hidratación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Oligohidrosis (disminución de la sudoración) y anhidrosis se han reportado en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y la hipertermia (aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños pequeños expuestos a altas temperaturas ambientales.

La hidratación adecuada cuando se está usando topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante las actividades como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Se ha observado un aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/Ideación suicida

Los FAEs, incluyendo TOPAMAC, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para alguna indicación. Un meta-análisis de los estudios aleatorizados controlados con placebo de los FAEs ha mostrado un aumento del riesgo del comportamiento e ideación suicida (0.43% con los FAEs frente al 0.24% con el placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron eventos relacionados con el suicidio (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) a una frecuencia del 0.5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de los 8652 pacientes tratados) en comparación con el 0.2% tratados con el placebo (8 de los 4045 pacientes). Se reportó un suicidio consumado en un estudio doble ciego de trastorno bipolar en un paciente con topiramato.

Por lo tanto, se deben monitorear los signos de comportamiento y ideación suicida en los pacientes y se debe considerar el tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) buscar consejo médico inmediato si surgen signos de comportamiento o ideación suicida.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves [Síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)] en pacientes que recibieron TOPAMAC. La mayoría de los casos se ha presentado en pacientes que estaban tomando simultáneamente otros medicamentos con una asociación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conocida con SJS y TEN. También se han registrado casos severos en pacientes que recibieron monoterapia. Se recomienda que los pacientes sean informados sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de SJS o TEN, debe discontinuarse el uso de TOPAMAC.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en mayor riesgo de la formación de cálculos renales y de los signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen formación previa de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma confiable la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que toman otra medicación asociada con nefrolitiasis pueden estar en mayor riesgo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución ya que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha reportado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben TOPAMAC®. Los síntomas incluyen una disminución de la agudeza visual de aparición súbita y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente la midriasis. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar produciendo desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas típicamente ocurren dentro del primer mes de inicio de la terapia con TOPAMAC®. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato se ha reportado en pacientes pediátricos, así como en adultos. El tratamiento incluye la discontinuación de TOPAMAC®, lo más rápido posible a juicio del médico tratante, y medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente producen una disminución de la presión intraocular.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La elevación de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede ocasionar graves secuelas incluyendo pérdida permanente de la visión.

Defectos del campo visual

Se han reportado defectos del campo visual de pacientes que reciben topiramato, independientemente del aumento de la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de la discontinuación de topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica, hiperclorémica, sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado con el tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones son usualmente leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y de aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones hasta valores por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos fármacos) pueden sumarse a los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir el índice de crecimiento. El efecto del topiramato sobre el crecimiento y las secuelas óseas relacionadas no se han investigado sistemáticamente en poblaciones pediátricas o de adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda evaluación apropiada incluyendo los niveles séricos de bicarbonato con la terapia con topiramato. Si se desarrolla y persiste la acidosis metabólica, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Hiperamonemia y encefalopatía

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato. El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha reportado hiperamonemia más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente y ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados a la monoterapia con topiramato o como tratamiento adjunto, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amoníaco.

Mujeres en edad reproductiva

TOPAMAC® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Existe un riesgo incrementado de trabajo de parto pretérmino y parto prematuro asociado con el uso de FAEs incluyendo topiramato.

Complemento nutricional

Se puede considerar un suplemento alimenticio o el aumento de la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso mientras está tomando este medicamento.

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.

3.1.9.39. IMBRUVICA® CÁPSULAS 140 mg

Expediente : 20078755
Radicado : 20201059096
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 140 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Linfoma de células del manto (lcm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Macroglobulinemia de waldenström (mw)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

Linfoma de zona marginal (lzm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Eventos relacionados con hemorragias

Se han reportado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de imbruvica® a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no se deben administrar concomitantemente con imbruvica®. Se debe evitar los suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección propiedades farmacodinámicas). El uso de imbruvica® en pacientes que requieren otros anticoagulantes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede incrementar el riesgo de hemorragia.

El tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mcl}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (epi)

Se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Fibrilación auricular

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o aparición reciente de disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Prolongación de intervalo pr

Imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen estudios adecuados y bien controlados con imbruvica® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de imbruvica® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar imbruvica® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman imbruvica®. Aquellas que emplean métodos hormonales anticonceptivos deben añadir un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman imbruvica® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con imbruvica® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban imbruvica® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el auc de ibrutinib y 9.5 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ? 40 mg/kg/día (aproximadamente ? 5.6 veces el auc de ibrutinib y 4.0 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternes fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [auc] en pacientes con lcm a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con llc a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de imbruvica® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con imbruvica®.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

Se ha reportado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que recibieron imbruvica® y deben ser consideradas al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar 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 reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 21 de Enero 2019
- Información para prescribir versión 21 de Enero 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina u obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	20	1

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis*†	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	14	1
	Estomatitis*	14	1

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1178 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646 y LCM refractaria/con recaídas n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofílica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Accidente cerebrovascular isquémico [†]	Rara
--	------

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas ^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden tener sus concentraciones plasmáticas alteradas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

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



3.1.9.40. METRONIDAZOL SUSPENSION 250 MG/ 5 ML

Expediente : 19906811
Radicado : 20191125409 / 20201012847
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 5 g de Metronidazol Benzoato Micronizado equivalente a Metronidazol

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Giardiasis, amebiasis intestinal y absceso hepático amebiano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedad del sistema nervioso central, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Úsese exclusivamente por prescripción médica. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene sacarina sódica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015288 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.19, en el sentido de ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario, con el fin de continuar con 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 CCDS V13 de 26 de Octubre de 2017. Revisión Enero 2018

Nueva dosificación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amebiasis: La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.

Adultos: 1.5 g/día en 3 tomas.

Niños: 30-40 mg/kg/día en tres tomas

En amibiasis hepática abscedada, el drenaje o aspiración de pus debe hacerse conjuntamente con el tratamiento con metronidazol.

Giardiasis: La duración del tratamiento es de 5 días consecutivos.

Adultos: 750 mg a 1 gr /día

Niños:

2 a 5 años: 250 mg/día

5 a 10 años: 375 mg/día 10 a 15 años: 500 mg/día

Tricomoniasis

Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoníásica): dosis única de 2 g en una sola toma o un tratamiento de 10 días compuesto por 500 mg por vía oral en dos tomas. Es importante el tratamiento de la pareja sexual ya sea que presente o no signos de infección por *Trichomona* o tenga un cultivo negativo para *trichomonas vaginalis*.

Hombre: (uretritis tricomoníásica): dosis única de 2g o 500mg/día oral dividida en dos tomas durante 10 días. En muy raros casos, es necesario incrementar la dosis diaria a 750 mg o 1 gr.

Vaginitis inespecífica:

Flagyl comprimidos 500 mg, 2 veces por día, durante 7 días. Debe tratarse simultáneamente la pareja sexual.

Tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios (tratamiento de primera intención o recaída):

Adultos: 1 a 1.5 g/día.

Niños: 20-30 mg/kg/día

Quimioprofilaxis quirúrgica:

Los estudios publicados en la literatura no permiten definir un protocolo ideal de quimioprofilaxis quirúrgica. El metronidazol debe ser asociado a un producto activo sobre enterobacterias. Una dosis de 500 mg cada 8 horas, comenzando el tratamiento aproximadamente 48 horas antes de la cirugía, parece ser eficaz. La última dosis debe ser administrada a más tardar 12 horas antes de la intervención. El objetivo de este esquema es reducir el inoculum bacteriano en el tracto gastrointestinal en el momento de la cirugía. Es inútil mantener el antibiótico en el período postoperatorio, al menos por vía oral.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños: mismo protocolo a la posología de 20-30 mg/kg/día.

Nuevas contraindicaciones

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades de SNC, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos (2) años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse exclusivamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Nuevas precauciones o advertencias

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal con inicio muy rápido después del inicio del tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, con productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol debe utilizarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo y sólo si no hay otro tratamiento disponible. Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del final del tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se hacen marcadamente elevadas durante el tratamiento, el fármaco debe interrumpirse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser advertidos inmediatamente para reportar cualquier síntoma de lesión hepática potencial a su médico y dejar de tomar metronidazol.

Se han reportado casos de reacciones severas de la piel como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis tóxica epidérmica (TEN) o pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) con metronidazol. Si los síntomas o signos de SJS, TEN o AGEP se

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentan con el uso de metronidazol, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

Precauciones

La administración prolongada de Metronidazol debe ser evaluada cuidadosamente.

Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Metronidazol debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

Úsese exclusivamente con prescripción médica.

Nuevas reacciones adversas

Desórdenes en sistema linfático y sangre

- Casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia han sido reportados.

Desórdenes sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes psiquiátricos

- Desórdenes psicóticos incluido confusión, alucinaciones.
- Estado de ánimo depresivo.

Desórdenes del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (P. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (P. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse discontinuando la medicación.
- Meningitis aséptica

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Desórdenes del oído

- Deficiencia auditiva / pérdida de la audición (incluyendo sensorineural)
- Tinnitus

Desórdenes gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P ej.: debido al crecimiento excesivo de hongos)

Desórdenes hepatobiliares

- Se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daños hepatocelulares, a veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento, urticaria
- Erupciones pustulares, pustulosis exantemática generalizada aguda
- Exantema fijo medicamentoso
- Síndrome de Stevens-Johnson,
- Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

Disulfiram: reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram.

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse) reacción (ruborización, vómitos, taquicardia).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia con anticoagulantes orales (Tipo Warfarina): Potenciación del efecto anticoagulante y aumento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. En caso de coadministración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado con más frecuencia y la terapia anticoagulante debe ser ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

Litio: Los niveles plasmáticos de litio pueden incrementarse con metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitorizada en pacientes bajo tratamiento con litio mientras reciben metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.

Fenitoína o Fenobarbital: incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

5-fluorouracilo: reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.

Busulfano: Los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

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.

3.1.9.41. METRONIDAZOL TABLETAS X 500 MG

Expediente : 29653
Radicado : 20191124529 / 20201012841
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Metronidazol Base

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Indicaciones:

Giardiasis, Tricomoniasis, Amebiasis

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del SNC, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos (2) años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse exclusivamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015287 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.18, en el sentido de ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario, con el fin de continuar con 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 CCDS V13 de 26 de Octubre de 2017. Revisión Enero 2018

Nueva dosificación

- Amebiasis: La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.
Adultos: 1.5 g/día en 3 tomas.
Niños: 30-40 mg/kg/día en tres tomas

En amibiasis hepática abscedada, el drenaje o aspiración de pus debe hacerse conjuntamente con el tratamiento con metronidazol.

- Giardiasis: La duración del tratamiento es de 5 días consecutivos.
Adultos: 750 mg a 1 gr /día
Niños:
2 a 5 años: 250 mg/día

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5 a 10 años: 375 mg/día 10 a 15 años: 500 mg/día

- Tricomoniasis

Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniásica): dosis única de 2 g en una sola toma o un tratamiento de 10 días compuesto por 500 mg por vía oral en dos tomas. Es importante el tratamiento de la pareja sexual ya sea que presente o no signos de infección por *Trichomona* o tenga un cultivo negativo para *trichomonas vaginalis*.

Hombre: (uretritis tricomoniásica): dosis única de 2g o 500mg/día oral dividida en dos tomas durante 10 días. En muy raros casos, es necesario incrementar la dosis diaria a 750 mg o 1 gr.

- Vaginitis inespecífica:

Flagyl comprimidos 500 mg, 2 veces por día, durante 7 días. Debe tratarse simultáneamente la pareja sexual.

- Tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios (tratamiento de primera intención o recaída):

Adultos: 1 a 1.5 g/día.

Niños: 20-30 mg/kg/día

- Quimioprofilaxis quirúrgica:

Los estudios publicados en la literatura no permiten definir un protocolo ideal de quimioprofilaxis quirúrgica. El metronidazol debe ser asociado a un producto activo sobre enterobacterias. Una dosis de 500 mg cada 8 horas, comenzando el tratamiento aproximadamente 48 horas antes de la cirugía, parece ser eficaz. La última dosis debe ser administrada a más tardar 12 horas antes de la intervención. El objetivo de este esquema es reducir el inoculum bacteriano en el tracto gastrointestinal en el momento de la cirugía. Es inútil mantener el antibiótico en el período postoperatorio, al menos por vía oral.

Niños: mismo protocolo a la posología de 20-30 mg/kg/día

Nuevas contraindicaciones

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del SNC, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos (2) años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse exclusivamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Nuevas precauciones o advertencias

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal con inicio muy rápido después del inicio del tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, con productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol debe utilizarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo y sólo si no hay otro tratamiento disponible. Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del final del tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se hacen marcadamente elevadas durante el tratamiento, el fármaco debe interrumpirse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser advertidos inmediatamente para reportar cualquier síntoma de lesión hepática potencial a su médico y dejar de tomar metronidazol.

Se han reportado casos de reacciones severas de la piel como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis tóxica epidérmica (TEN) o pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) con metronidazol. Si los síntomas o signos de SJS, TEN o AGEP se presentan con el uso de metronidazol, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

Precauciones

La administración prolongada de Metronidazol debe ser evaluada cuidadosamente.

Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Metronidazol debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

Úsese exclusivamente con prescripción médica.

Nuevas reacciones adversas

Desórdenes en sistema linfático y sangre

- Casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia han sido reportados.

Desórdenes sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes psiquiátricos

- Desórdenes psicóticos incluido confusión, alucinaciones.
- Estado de ánimo depresivo.

Desórdenes del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (P. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (P. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuyendo la medicación.
- Meningitis aséptica

Desórdenes oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Desórdenes del oído

- Deficiencia auditiva / pérdida de la audición (incluyendo sensorineural)
- Tinnitus

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P ej.: debido al crecimiento excesivo de hongos)

Desórdenes hepatobiliares

- Se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daños hepatocelulares, a veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento, urticaria
- Erupciones pustulares, pustulosis exantemática generalizada aguda
- Exantema fijo medicamentoso
- Síndrome de Stevens-Johnson,
- Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

Disulfiram: reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram.

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse) reacción (ruborización, vómitos, taquicardia).

Terapia con anticoagulantes orales (Tipo Warfarina): Potenciación del efecto anticoagulante y aumento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. En caso de coadministración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado con más frecuencia y la terapia anticoagulante debe ser ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Litio: Los niveles plasmáticos de litio pueden incrementarse con metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitorizada en pacientes bajo tratamiento con litio mientras reciben metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.

Fenitoína o Fenobarbital: incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

5-fluorouracilo: reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.

Busulfano: Los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

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.

3.1.9.42. TRAMADOL INYECTABLE X 50 MG/ML

Expediente : 53285
Radicado : 20191099243 / 20201034692
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada ampolla de 1 mL contiene 50 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada. en pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución. debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg).

Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina. Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años. tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014234 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.9.24, en el sentido de incluir los centros a los cuales se debe acudir en Colombia en el ítem de sobredosis y ajustar inserto e información para prescribir.

Para lo cual, el interesado manifiesta: Se solicitó por escrito el concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre los centro a los cuales se debe acudir en Colombia dado que la compañía no tiene información al respecto. Hasta obtener un concepto oficial de la Sala Especializada de Medicamentos, se adicionó la leyenda: “En caso de sobredosis dirijase de inmediato al centro médico mas cercano” en el inserto e información para prescribir.

Adicionalmente, el interesado solicita se apruebe el inserto y la información para prescribir Version 3.0_Rev. Febrero 2020 (COL).

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.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. LIDOCAINA HCl 2% JALEA ESTÉRIL

Expediente : 19980849
Radicado : 20201034697
Fecha : 20/02/2020
Interesado : Proclin Pharma S.A.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada 100 g de jalea contiene 2 g de Lidocaina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones:

Anestésico de superficie para uso previo a examen tipo endoscopia u otras exploraciones en tracto urinario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, o a los anestésicos tipo amida. Pacientes con miastenia grave, epilepsia, falla en la conducción cardíaca, hipotensión, daño hepático

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

- Modificación de vía de administración

Nueva vía de administración

Uretral- Tópica (externas mucosas)

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.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. BISLAKSO ®

Expediente : 20172297

Radicado : 20191218887

Fecha : 07/03/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100 mL de suspensión oral contiene 1.75 g de Subsalicilato de Bismuto

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:

Antidiarreico, antiulceroso

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los salicilatos o al ácido acetilsalicílico. Adminístrese con precaución a pacientes que estén recibiendo medicación anticoagulante, tratamiento de gota o diabetes.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la condición de venta para el producto en mención, teniendo en cuenta que aunque está incluido en norma farmacológica, al revisar la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para este principio activo en esta concentración, al 1,75%; forma farmacéutica, suspensión oral. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de Registro Sanitario nuevo del producto en referencia, con visita en planta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las sales de bismuto no deben estar en el listado de medicamentos de venta libre teniendo en cuenta la necesidad de supervisión médica para su diagnóstico y seguimiento de tratamiento, especialmente por su utilidad en la erradicación del *Helicobacter pylori* y la úlcera péptica

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. PIRIMETAMINA TABLETAS X 25 MG

Radicado : 20201020358

Fecha : 04/02/2020

Interesado : Liminal Therapeutics

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Pirimetamina tabletas x 25 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponer de capacidad para abastecer al país.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.
5. De acuerdo con la revisión realizada de los soportes allegados por el

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





interesado, no se evidencia que se disponga de medicamento comercializándose en el mercado y no figuran reporte de ventas en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para establecer la tendencia en el mercado. (Único titular de registro sanitario de Pirimetamina tabletas).

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, no excluye el medicamento de la referencia del listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.2. CISTEAMINA CORHIDRATO EQUIVALENTE A CISTEAMINA (MERCAPTAMINA) SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Radicado : 20201070697
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Recordati Rare Diseases

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Cisteamina Corhidrato solución oftálmica del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), manifestando disponer del primer registro sanitario vigente (INVIMA 2019M-0018861) y contar con inventario nacionalizado en el país para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Antecedentes de solicitudes del medicamento bajo la modalidad de vital no disponible Cisteamina Corhidrato solución oftálmica, el reporte de ventas al Sistema de Información de Precios de Medicamentos, SISMED y los soportes allegados por el interesado (DIAN)
2. Se verifica la existencia del registro sanitario INVIMA 2019M-0018861 vigente del titular Recordati Rare Diseases, con expediente 20124069 del medicamento Cisteamina Corhidrato solución oftálmica, indicado para el tratamiento de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis a partir de los 2 años de edad.
3. Sobre la disponibilidad actual del medicamento en el país: El interesado aporta información que permite identificar que iniciaron la comercialización del medicamento con registro sanitario vigente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo anterior al solucionarse la causa que originó la inclusión del medicamento en el LMVND, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, teniendo en cuenta el Decreto 481 de 2004, por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, excluye el medicamento Cisteamina Corhidrato Equivalente a Cisteamina (Mercaptamina) Solución Oftálmica del listado en mención

Se recuerda que el Registro Sanitario es un acto administrativo por medio del cual se otorga autorización a una persona natural o jurídica para producir o importar para su comercialización de un producto para el consumo humano y es responsabilidad de los titulares de mantener la disponibilidad de los medicamentos y de informar inmediatamente la no comercialización. (Decreto 843 de 2016)

Adicionalmente, la Sala considera que se debe incluir en precauciones y advertencias: “Posible confusión con mercaptopurina por similitud de nombres (mercaptopurina y mercaptamina).”

3.1.12.3. TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE (TABLETAS)

Radicado : 20191176318
Fecha : 10/09/2019
Interesado : Valentech Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Trientina tetrahydrocloruro equivalente a 150 mg de trientina base (tabletas) en normas farmacológicas y en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

- Describen que el medicamento Trientina Clorhidrato x 250 mg en cápsulas en el acta 22 de 2016 cuenta con aprobación de la evaluación farmacológica, por tanto el medicamento Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg se encuentran incluidas en normas farmacológicas
- El interesado afirma que la trientina tetrahydrocloruro corresponde a la misma molécula base de trientina clorhidrato, donde la diferencia se encuentra en la sal adjuntando información de bioequivalencia y la ficha técnica de otra agencia sanitaria. Adicionalmente manifiestan que el mecanismo de acción se debe a la capacidad de la trientina de formar complejos de cobre y la actividad farmacológica depende de la trientina base

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sobre el medicamento propuesto, Trientina x 150 mg en tabletas el interesado considera que se encuentra dentro de los intervalos de dosificación soportados dentro de la evaluación farmacológica

- Citan que la SEMNNIMB en el numeral realizó una aclaración: 3.3.7.ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas

Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración

- Describen que la forma farmacéutica tableta propuesta, permite fraccionamiento para dosificación en niños a diferencia de la cápsula actualmente incluida en el LMVND
- Finalmente describen que la Trientina clorhidrato capsulas requiere almacenamiento en condiciones de refrigeración y cadena de frío, mientras la Trientina tetrahidrocloreto es estable en condiciones de zona climática IV, por lo tanto contaría con demostración de eficacia y seguridad para ser incluido en normas farmacológicas y en el LMVND.

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.

3.1.12.4. CIPROFOXACINO SUSPENSIÓN ORAL 50 MG/1ML

Radicado : 20201094064
Fecha : 28/05/2020
Interesado : Madhos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Ciprofoxacino suspensión oral 50 mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente al estado de desabastecimiento del medicamento en el país. Actualmente no se dispone titulares con registro sanitario vigente o en trámite de renovación.

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.

3.1.12.5. FLUCITOSINA CÁPSULA X 500 MG/1U

Radicado : 20201090019
Fecha : 20/05/2020
Interesado : Global Service Pharmaceutical

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Flucitosina cápsulas x 500 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles al disponer del único registro sanitario vigente.

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.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. LACOSAMIDA

Radicado : 20191240719
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Lacosamida en concentraciones de 50, 100, 150 y 200 mg.

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



3.1.13.2. BORTEZOMIB

Radicado : 20191240717
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Bortezomib 3.5 mg.

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.

3.1.13.3. PIRACETAM

Radicado : 2017007128

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

Concentración:

Tabletas: Cada tableta contiene 800mg y 1200 mg de Piracetam
Jarabe: Cada 100 ml contiene 8gr y 20 gr de Piracetam
Solución inyectable: Cada 1mL contiene 0.2gr de Piracetam

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Gránulos para reconstitución a solución oral
- Jarabe
- Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento suplementario de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al Piracetam u otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.**
- **Contraindicado en pacientes con hemorragia cerebral.**
- **En pacientes con enfermedad renal y hepática avanzada.**
- **Embarazo y lactancia.**
- **Accidente cerebro vascular hemorrágico.**
- **Corea de Huntington**

Advertencias y precauciones:

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria, se recomienda tener precaución en pacientes con hemorragias graves, pacientes con riesgo de hemorragias tales como úlcera gastrointestinal, pacientes con alteraciones hemostáticas, pacientes con historial de hemorragias, cirugía mayor incluyendo cirugía dental, y pacientes que usan anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios incluyendo dosis bajas de aspirina.

Insuficiencia Renal

Piracetam se elimina por vía renal y deben tomarse precauciones en los casos de insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

Para tratamientos largos, se requiere una evaluación regular de la depuración de creatinina para poder ajustar la dosis en caso necesario (ajuste de la dosis en caso de enfermedad renal)

Interrupción del tratamiento

Debe evitarse el retiro brusco del tratamiento en pacientes con mioclonías, ya que puede provocarse una recaída o crisis por la retirada.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de piracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Piracetam cruza la barrera placentaria. Los niveles de fármaco en el recién nacido son aproximadamente de un 70% a un 90% de los niveles de la madre. Piracetam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, cuando el beneficio supera el riesgo y la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con piracetam.

Lactancia

Piracetam se excreta por la leche materna, por lo que deberá evitarse su uso durante el periodo de lactancia o se deberá suprimir la lactancia durante el tratamiento. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas observadas con piracetam, es posible que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas, lo cual deberá tenerse en cuenta.

Interacciones:

Hormonas tiroideas

Se ha descrito con el uso concomitante de piracetam y extractos de hormonas tiroideas (T3 + T4) confusión, irritabilidad y trastornos del sueño.

Acenocumarol

En un estudio publicado simple-ciego en pacientes con trombosis venosas recurrentes graves, 9,6 g/día de piracetam no modificaron la dosis necesaria de acenocumarol para alcanzar un INR de 2,5 a 3,5, pero en comparación con los efectos del acenocumarol sólo, la adición de 9,6 g/día de piracetam disminuyeron significativamente la agregación plaquetaria, la liberación de β -tromboglobulina, los niveles de fibrinógeno y los factores de von Willebrand (VIII : C; VIII : vw: Ag; VIII : vw: RCo) y la viscosidad de la sangre y el plasma.

Interacciones farmacocinéticas

Se espera que el potencial de interacción del medicamento debido a cambios farmacocinéticos de piracetam sea mínimo debido a que un 90% de la dosis de piracetam se excreta de forma inalterada por la orina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, piracetam no inhibe las isoformas del citocromo P450 hepático humano CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A9/11 a concentraciones de 142, 426 y 1422 µg/ml.

A concentraciones de 1422 µg/ml, se observaron efectos inhibitorios menores sobre el CYP 2 A6 (21%) y 3 A4/5 (11%). Sin embargo, los valores de K_i para la inhibición de estas dos isoformas del CYP se encuentran probablemente por encima de 1422 µg/ml. Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

Medicamentos antiepilépticos

Una dosis diaria de 20 g de piracetam durante 4 semanas no modificó el pico y el nivel mínimo en plasma de los medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, vaproato) en pacientes epilépticos que estaban recibiendo dosis estables.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol no tuvo efectos sobre los niveles plasmáticos de piracetam y los niveles de alcohol no se modificaron con una dosis oral de 1,6 g de piracetam.

Reacciones Adversas:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

No conocida: trastornos hemorrágicos

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: nerviosismo

Poco frecuente: depresión

No conocida: agitación, ansiedad, confusión, alucinación

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: hipercinesia

Poco frecuente: somnolencia

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocida: ataxia, pérdida de equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio

Trastornos del oído y del laberinto:

No conocida: vértigo

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: edema angioneurótico, dermatitis, prurito, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: astenia

Pruebas de laboratorio:

Frecuente: aumento de peso

Sobredosis

Síntomas

No se ha descrito ningún caso adicional de reacción adversa relacionada con una sobredosis.

La sobredosis mayor notificada con piracetam fue la ingesta de 75 g. Las diarreas con sangre y con dolor abdominal, estaban relacionadas probablemente con la alta dosis de sorbitol contenida en la formulación utilizada.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis aguda significativa deberá realizarse un lavado de estómago o provocar el vómito. No existe un antídoto específico para tratar una sobredosis de piracetam. El tratamiento será sintomático y podrá incluir hemodiálisis. La eficacia en la extracción de un aparato de diálisis es del 50 al 60% para piracetam.

Dosificación y Grupo Etario:

Jarabe y tabletas:

Posología

Tratamiento sintomático de los estados de deterioro mental

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Iniciar el tratamiento administrando 4,8 g (24 ml de solución oral) al día durante las primeras semanas, para proseguir el tratamiento con una dosis de 2,4 g al día (12 ml de solución oral). Las dosis diarias de piracetam se distribuirán en 2 - 3 tomas.

Una vez iniciado el tratamiento con piracetam, debería mantenerse durante tanto tiempo como persista la patología cerebral original.

En pacientes con episodios agudos, evolución espontánea, cada 6 meses debería intentarse la disminución o supresión del tratamiento. El intento de retirada del tratamiento debe efectuarse reduciendo la dosis de piracetam 1,2 g cada dos días (cada 3 ó 4 días en el caso de síndrome de Lance-Adams, con el objetivo de prevenir la posibilidad de reapariciones bruscas de la enfermedad o crisis por retirada de la medicación).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con problemas renales se recomienda un ajuste de la dosis de acuerdo a los niveles de Creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal del paciente. Ver la siguiente tabla y ajustar la dosis tal y como se indica. Para poder utilizar esta tabla es necesario conocer aproximadamente cual es el aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min. El CLcr en ml/min se puede calcular a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

$$CLcr = \frac{[140 - edad (años) \times peso (kg)]}{72 \times creatinina\ sérica \left(\frac{mg}{dl}\right)} \quad (x0,85 \text{ para mujeres})$$

Grupo	Depuración de creatinina (mL/min)	Posología y frecuencia
Normal	>80	Dosis diaria normal, 2 a 4 tomas
Leve	50-79	2/3 dosis diaria normal, 2 a 3 tomas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Moderada	30-49	1/3 dosis diaria normal, 2 tomas
Grave	<30	1/6 dosis diaria normal, 1 única toma
Insuficiencia renal terminal	-	Contraindicado

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que padezcan únicamente insuficiencia hepática. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis.

Forma de administración

Piracetam tabletas y solución oral se administra por vía oral, y puede tomarse con o sin comida.

Se recomienda repartir la dosis diaria entre 2 y 4 tomas.

Piracetam Solución inyectable se administra por vía parenteral.

En aquellos casos en los que sea necesaria una administración parenteral (p.ej. dificultades en la deglución, inconsciencia) piracetam puede administrarse por vía intravenosa a la dosis recomendada.

Las ampollas inyectables se administran por vía intravenosa durante varios minutos.

Vía de Administración:

Tabletas y jarabe: vía oral

Solución inyectable: Intravenosa

Condición de Venta:

Con formula facultativa

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la concentración del principio activo y las formas farmacéuticas fueron incluidas en Norma Farmacológica

3.1.13.4. POLISULFATO DE MUCOPOLISACARIDO

Radicado : 20181203194

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

Concentración:

Cada 100 g del producto contiene 300 mg de polisulfato de mucopolisacarido.

Forma farmacéutica:

Crema tópica

Gel tópico

INDICACIONES

- Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las várices

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- No debe aplicarse sobre heridas abiertas o mucosas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Se pueden presentar reacciones cutáneas localizadas (Por ejemplo dermatitis de contacto).
- Se debe evitar el contacto con los ojos o membranas mucosas, así como heridas abiertas y piel lesionada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay informes de que el uso tópico de polisulfato de mucopolisacarido en mujeres embarazadas o lactantes tenga efectos nocivos para el feto o el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Aplicar una capa fina de crema 2 o 3 veces al día, distribuyéndola con un ligero masaje.

La duración del tratamiento suele ser de hasta 10 días

Se debe evitar el contacto con los ojos o membranas mucosas, así como heridas abiertas y piel lesionada.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica

INTERACCIONES:

Ninguna conocida

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar los efectos indeseables: 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 raro ($< 1 / 10,000$), desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad local, como enrojecimiento de la piel, que en general desaparecen rápidamente después de suspender la preparación.

CONDICION DE VENTA:

Venta sin fórmula facultativa

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 7.8.0.0.N10

3.1.13.5. CLORURO DE SODIO

Radicado : 20191186698 / 20191186683

CONCEPTO: La presente unificación aplica para el principio activo Cloruro de Sodio en la siguiente presentación y forma farmacéutica:

Concentración:

900 mg de cloruro de sodio en 100 mL de solución.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

INDICACIONES

- **Aporte hidroelectrolítico y uso en irrigación**

CONTRAINDICACIONES

- **Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca, hipertensión, daño en la función renal, edema pulmonar o de la periferia, toxemia del embarazo.**
- **Pacientes con sobrecarga de sodio. Esto puede ocurrir con daño miocárdico y renal, pero también debe tenerse en cuenta que en los primeros cinco o seis días después de una cirugía o trauma severo, puede haber una incapacidad para excretar el sodio no deseado.**
- **Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cloruro de sodio, a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.**
- **Insuficiencia cardíaca congestiva**
- **Insuficiencia renal severa**
- **Condiciones de retención de sodio y edema**
- **Cirrosis hepática**
- **Irrigación durante procedimientos electroquirúrgicos.**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Riesgo de sobrecarga de líquidos y / o solutos y alteraciones electrolíticas

Dependiendo del volumen y la velocidad de la infusión, la administración intravenosa de cloruro de sodio al 0.9%, puede causar:

- Sobrecarga de líquidos y/o solutos que resulta en sobrehidratación/ hipervolemia y, por ejemplo, estados congestionados, incluyendo edema central y periférico.
- Alteraciones electrolíticas clínicamente relevantes y desequilibrio ácido-base.

En general, el riesgo de sobrecarga de líquido/soluto que causa estados congestionados y/o alteraciones electrolíticas es directamente proporcional al volumen de los productos administrados por vía intravenosa.

La evaluación clínica y las determinaciones periódicas de laboratorio pueden ser necesarias para controlar los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base durante la terapia parenteral prolongada o cuando la condición del paciente o la tasa de administración justifiquen dicha evaluación.

Uso en pacientes con riesgo de retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema

La solución intravenosa de cloruro de sodio al 0.9%, debe usarse con especial precaución, en todo caso, en pacientes con o en riesgo de:

- Hipernatremia
- Hipercloremia
- Acidosis metabólica
- Hipervolemia
- Condiciones que pueden causar retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema (central y periférico), como pacientes con
 - Hiperaldosteronismo primario,
 - Hiperaldosteronismo secundario, asociado con:
 - Enfermedad del hígado (incluida la cirrosis),
 - Preeclampsia
- Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de retención de sodio y líquidos, como los corticosteroides.

Riesgo de hiponatremia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El monitoreo del sodio sérico es importante para todos los fluidos.

El cloruro de sodio al 0.9%, tiene una osmolaridad de 308 mOsmol / L.

La infusión de altos volúmenes debe usarse bajo monitorización específica en pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar, y en pacientes con liberación de vasopresina no osmótica (incluido el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)), debido al riesgo de hiponatremia adquirida en el hospital.

La hiponatremia aguda puede provocar encefalopatía hiponatremica aguda (edema cerebral) caracterizada por dolor de cabeza, náuseas, convulsiones, letargo y vómitos. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo particular de sufrir lesiones cerebrales graves, irreversibles y potencialmente mortales.

Riesgo de embolia gaseosa

No se debe conectar recipientes plásticos flexibles de soluciones intravenosas en conexiones en serie. Tal uso podría provocar una embolia gaseosa debido a la posible extracción de aire residual de un recipiente antes de que se complete la administración del fluido de un recipiente secundario.

Las soluciones intravenosas presurizadas contenidas en recipientes de plástico flexibles para aumentar los caudales pueden provocar embolia gaseosa si el aire residual en el recipiente no se evacua completamente antes de la administración.

El uso de un equipo de administración intravenosa con ventilación con el respirador en posición abierta podría provocar una embolia gaseosa. Los equipos de administración intravenosa con ventilación con el respirador en posición abierta no deben usarse con recipientes de plástico flexibles.

Poblaciones Especiales

Pediatría

Las concentraciones de electrolitos en plasma deben controlarse de cerca en la población pediátrica debido a su capacidad deteriorada para regular los líquidos y electrolitos.

Geriatria

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al seleccionar el tipo de solución de infusión y el volumen/velocidad de infusión para un paciente geriátrico, se debe considerar que los pacientes geriátricos son generalmente más propensos a tener enfermedades cardíacas, renales, hepáticas y otras enfermedades o terapia farmacológica concomitante.

En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios con cloruro de sodio al 0.9%, para evaluar el potencial carcinogénico, el potencial mutagénico o los efectos sobre la fertilidad. Se recomienda su uso solo cuando esté claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplica.

DOSIFICACIÓN Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis, la tasa y la duración de la administración deben individualizarse y dependen de la indicación de uso, la edad, el peso, el estado clínico y el tratamiento concomitante del paciente, y de la respuesta clínica y de laboratorio al tratamiento.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
- No administrar a menos que la solución sea transparente y el sello esté intacto.
- La inyección de cloruro de sodio al 0,9% está destinada a la administración intravenosa utilizando equipo estéril. Se recomienda reemplazar el equipo de administración intravenosa al menos una vez cada 24 horas.
- Los aditivos pueden ser incompatibles con la inyección de cloruro de sodio al 0.9%. Se debe evaluar la compatibilidad de aditivos con la solución de cloruro de sodio al 0.9%, antes de la adición. No se deben utilizar aditivos conocidos, determinados o sospechosos de ser incompatibles.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Deben consultarse las instrucciones de uso del medicamento a agregar y otra literatura relevante.
- Al introducir aditivos en la solución de cloruro de sodio al 0.9%, se debe utilizar una técnica aséptica.
- Después de la adición, verifique un posible cambio de color y / o la aparición de precipitados, complejos insolubles o cristales.
- Mezcle bien la solución cuando se hayan introducido aditivos. No almacene soluciones que contengan aditivos.
- Cuando se agregan otros electrolitos o medicamentos a esta solución, la dosis y la velocidad de infusión también estarán determinadas por el régimen de dosis de las adiciones.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Intravenosa

INTERACCIONES:

- Se recomienda precaución cuando se administra cloruro de sodio al 0.9%, a pacientes tratados con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de retención de sodio y líquidos, como corticosteroides o corticotropina.
- Se recomienda precaución en pacientes tratados con litio. El aclaramiento renal de litio puede aumentar durante la administración de cloruro de sodio al 0.9%, lo que resulta en una disminución de los niveles de litio.
- Se recomienda precaución cuando se administra cloruro de sodio al 0.9%, a pacientes tratados con medicamentos que conducen a un aumento del efecto de vasopresina.

Los medicamentos enumerados a continuación aumentan el efecto de vasopresina, lo que reduce la excreción de agua libre de electrolitos renales y puede aumentar el riesgo de hiponatremia después del tratamiento con líquidos intravenosos.

- Fármacos que estimulan la liberación de vasopresina, como clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, opioides.
- Fármacos que potencian la acción de la vasopresina, como clorpropamida, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ciclofosfamida.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Análogos de vasopresina como desmopresina, oxitocina, vasopresina, terlipresina.
- Se recomienda precaución cuando se administra cloruro de sodio al 0.9%, a pacientes tratados con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hiponatremia, como diuréticos y antiepilépticos (por ejemplo, oxcarbazepina).

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que pueden ocurrir debido a la solución de cloruro de sodio o la técnica de administración incluyen respuesta febril, infección en el sitio de inyección, trombosis venosa o flebitis que se extiende desde el sitio de inyección, extravasación e hipervolemia.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han informado en la experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos del sistema inmunitario:

- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo hipotensión, pirexia, temblor, escalofríos, urticaria, erupción cutánea, prurito
- Trastornos generales y del sitio de administración:
- Reacciones en el sitio de infusión, como eritema, manchas, sensación de ardor y urticaria.
- La administración rápida puede generar dolor local e irritación intravenosa.

Se han informado las siguientes reacciones adversas con otros productos similares:

- Hipernatremia: Los síntomas incluyen sed, lagrimeo, fiebre, taquicardia, hipertensión, dolor de cabeza, mareos, inquietud, irritabilidad y debilidad.
- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Hiponatremia, que puede ser sintomática.
- Encefalopatía hiponatremica
- Sobrecarga de líquidos y solutos que conduce a la dilución de los niveles de electrolitos séricos, sobrehidratación, edema pulmonar agudo (especialmente en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular o en aquellos pacientes que reciben corticosteroides u otros medicamentos que causan retención de sodio).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONDICION DE VENTA:
Venta con fórmula facultativa

3.1.13.6. DEXTROSA + CLORURO DE SODIO

Radicado : 20191244328

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Dextrosa + Cloruro de Sodio, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 ml contiene Dextrosa hidratada 5,0 g; Cloruro de sodio 0,90 g

Cada 100 ml contiene Dextrosa hidratada 5,0 g; Cloruro de sodio 0,45 g

Cada 100 ml contiene Dextrosa hidratada 5,0 g; Cloruro de sodio 0,33 g

FORMA FARMACÉUTICA:
Solución inyectable

INDICACIONES

Aporte hidroelectrolítico y calórico

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al medicamento.
- Hiperhidratación extracelular o hipervolemia.
- Retención de líquidos y sodio.
- Insuficiencia cardíaca no compensada.
- Hipernatremia o hipercloremia
- Edema general o cirrosis ascítica.

Hiperglucemia clínicamente significativa. La solución está también contraindicada en caso de diabetes descompensada, otras intolerancias conocidas a la glucosa (como situaciones de estrés metabólico), coma hiperosmolar o hiperlactacidemia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Hipopotasemia

La perfusión del medicamento puede producir una hipopotasemia. Puede justificarse un estrecho control clínico en pacientes con o en riesgo de tener hipopotasemia, por ejemplo:

Personas con alcalosis metabólica.

Personas con parálisis periódica tirotóxica. La administración de glucosa intravenosa se ha asociado con agravación de la hipopotasemia.

Personas con mayores pérdidas gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, vómitos).

Dieta baja en potasio prolongada.

Personas con hiperaldosteronismo primario.

Pacientes tratados con medicamentos que aumentan el riesgo de hipopotasemia (por ejemplo, diuréticos, agonistas beta-2 o insulina).

Retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema

Se debe usar con especial precaución en:

Pacientes con acidosis metabólica

Pacientes en riesgo de hipernatremia, hipercloremia, hipervolemia.

Pacientes con condiciones que pueden causar retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema (central y periférico), como:

Hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario asociado con, por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática (incluida la cirrosis), enfermedad renal (incluida la estenosis de la arteria renal, nefroesclerosis).

Pre-eclampsia.

Los pacientes que toman medicamentos que pueden aumentar el riesgo de retención de sodio y líquidos, como los corticosteroides.

Hiperosmolaridad, electrolitos séricos y desequilibrio hídrico

Dependiendo del volumen, el flujo de infusión, la condición clínica subyacente del paciente y la capacidad de metabolizar la glucosa, la administración de la solución puede causar:

Hiperosmolaridad, diuresis osmótica y deshidratación.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones electrolíticas como:

**hiponatremia,
hipopotasemia,
hipofosfatemia,
hipomagnesemia.**

Desequilibrio ácido-base.

Sobrehidratación/hipervolemia y, por ejemplo, estados congestionados, que incluyen edema central (por ejemplo, congestión pulmonar) y periférico.

Un aumento en la concentración de glucosa sérica se asocia con un aumento en la osmolalidad sérica. La diuresis osmótica asociada con la hiperglucemia puede provocar o contribuir al desarrollo de la deshidratación y a las pérdidas de electrolitos.

Desequilibrio de sodio

Se debe usar con especial precaución en pacientes con; o en riesgo de hiponatremia, por ejemplo:

Niños, pacientes de edad avanzada, mujer, postoperatorio, personas con polidipsia psicógena.

La hiponatremia puede provocar dolor de cabeza, náuseas, convulsiones, letargia, coma, edema cerebral y la muerte. La encefalopatía hiponatremia aguda sintomática se considera una emergencia médica.

Pueden ser necesarias una evaluación clínica y determinaciones periódicas de laboratorio para controlar los cambios en el balance hídrico, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base durante la terapia parenteral prolongada o siempre que la condición del paciente o la tasa de administración justifiquen dicha evaluación.

Hiperglucemia

La administración rápida de soluciones glucosadas puede producir hiperglucemia sustancial y síndrome hiperosmolar. Para evitar la hiperglucemia, la velocidad de infusión no debe exceder la capacidad del paciente para utilizar la glucosa. Para reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la hiperglucemia, la velocidad de infusión debe ajustarse y/o administrarse insulina si los niveles de glucosa en sangre superan los niveles considerados aceptables para el paciente individual.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La glucosa intravenosa se debe administrar con precaución en pacientes con, por ejemplo:

**Alteración de la tolerancia a la glucosa (como en la diabetes mellitus, insuficiencia renal o en presencia de sepsis, trauma o shock),
desnutrición grave (riesgo de precipitar un síndrome de realimentación),
deficiencia de tiamina, por ejemplo, en pacientes con alcoholismo crónico (riesgo de acidosis láctica severa debido al metabolismo oxidativo alterado del piruvato),
alteraciones de agua y electrolitos que pueden agravarse por el aumento de la glucosa y o la carga de agua libre.**

Otros grupos de pacientes en los que la solución glucosalina se debe usar con precaución incluyen:

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. La hiperglucemia se ha visto implicada en el aumento del daño isquémico cerebral y en disminución de la recuperación después de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos.

Pacientes con lesión cerebral traumática grave (en particular durante las primeras 24 horas posteriores al trauma). La hiperglucemia temprana se ha asociado con malos resultados en pacientes con lesión cerebral traumática grave.

Recién nacidos (consulte Complicaciones relacionados con la glucemia pediátrica).

La administración intravenosa prolongada de glucosa y la hiperglucemia asociada pueden dar como resultado tasas reducidas de secreción de insulina estimulada por glucosa.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad/perfusión, incluida anafilaxia.

La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de sospecha de una reacción de hipersensibilidad/perfusión, y se deben instaurar las medidas terapéuticas adecuadas, tal y como esté indicado clínicamente.

Las soluciones que contienen glucosa deben usarse con precaución en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

Síndrome de realimentación

La realimentación en pacientes gravemente desnutridos pueden producir un síndrome de realimentación que se caracteriza por un desplazamiento del potasio,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fósforo y magnesio intracelularmente ya que el paciente se vuelve anabólico. También puede aparecer una deficiencia de tiamina y retención de líquidos. El control cuidadoso y el aumento lento de la ingesta de nutrientes, evitando la sobrealimentación, puede prevenir estas complicaciones.

Embolismo

Los envases plásticos no deben conectarse en serie debido a que la presencia de aire residual contenido en el envase primario es absorbida por el recipiente secundario.

La presurización de soluciones intravenosas contenidas en recipientes de plástico, para aumentar las tasas de volumen puede ocasionar embolia si el aire residual en el envase no es completamente eliminado antes de la administración.

Use solo si la solución es transparente y el contenedor y los sellos están intactos.

Insuficiencia renal severa

Se debe administrar con especial precaución a los pacientes con riesgo de insuficiencia renal (severa). En tales pacientes, la administración puede ocasionar retención de sodio y/o sobrecarga de líquidos.

Población pediátrica

La velocidad y el volumen de perfusión dependen de la edad, peso, condiciones clínicas y metabólicas del paciente, la terapia concomitante, y deben ser establecidos por un médico con experiencia en terapia pediátrica de fluidos por vía intravenosa.

Complicaciones relacionadas con la glucemia pediátrica

Los recién nacidos- en especial los nacidos prematuramente y con bajo peso al nacer, están en mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia o hiperglucemia y por lo tanto necesitan una vigilancia cuidadosa durante el tratamiento con soluciones de glucosa por vía intravenosa, para asegurar un control glucémico adecuado con el fin de evitar los posibles efectos adversos a largo plazo.

La hipoglucemia en el recién nacido puede causar convulsiones prolongadas, coma y daño cerebral.

La hiperglucemia se ha asociado con hemorragia intraventricular, infección de aparición tardía de bacterias y hongos, retinopatía del prematuro, enterocolitis

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necrotizante, displasia broncopulmonar, prolongación de la estancia hospitalaria y la muerte.

Problemas relacionados con la hiponatremia infantil

Los niños (incluidos los recién nacidos y los niños mayores) tienen un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia y de desarrollar encefalopatía hiponatrémica.

La hiponatremia puede provocar dolor de cabeza, náuseas, convulsiones, letargia, coma, edema cerebral y la muerte; por lo tanto, la encefalopatía hiponatremia aguda sintomática se considera una emergencia médica.

Las concentraciones de electrolitos en plasma deben ser cuidadosamente controladas en la población pediátrica

La corrección rápida de la hiponatremia es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves). La dosis, la frecuencia y la duración de la administración deben ser establecidas por un médico con experiencia en terapia pediátrica de fluidos por vía intravenosa.

Sangre

No debe administrarse simultáneamente con sangre a través del mismo grupo de administración debido a la posibilidad de pseudoaglutinación o hemólisis.

Uso geriátrico

Al seleccionar el volumen y la velocidad de perfusión para un paciente geriátrico, debe tenerse en cuenta que estos pacientes generalmente son más propensos a tener una enfermedad cardíaca, renal, hepática y a otras enfermedades o terapias concomitantes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La perfusión de glucosa intravenosa intraparto puede dar lugar a la producción de insulina fetal, con un riesgo asociado de hiperglucemia fetal y de acidosis metabólica, así como de hipoglucemia de rebote en el recién nacido

Debe administrarse con especial precaución en mujeres embarazadas durante el parto, especialmente si se administra en combinación con oxitocina, debido al riesgo de hiponatremia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

No hay información sobre los efectos en la fertilidad.

Lactancia

Puede usarse durante la lactancia.

Los riesgos y beneficios potenciales para cada paciente específico deben considerarse cuidadosamente antes de la administración.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa

DOSIFICACIÓN:

La elección de la concentración específica de cloruro sódico y glucosa, la dosis, el volumen, la duración y velocidad de administración dependen de la edad, peso, estado clínico del paciente y de la terapia concomitante. Estas deben ser determinadas por un médico. En pacientes con alteraciones en los electrolitos y glucosa y con los pacientes pediátricos, consulte a un médico con experiencia en fluidoterapia intravenosa.

Se debe vigilar el balance hídrico, la glucosa sérica, el sodio sérico y otros electrolitos antes y durante la administración, especialmente en pacientes con aumento de la liberación no osmótica de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, SIADH) y en pacientes que reciban medicación concomitante con agonistas de la vasopresina debido al riesgo de hiponatremia.

La vigilancia de sodio sérico es especialmente importante cuando se administran soluciones fisiológicamente hipotónicas.

La corrección rápida de la hiponatremia y la hipernatremia es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves). La administración de electrolitos puede estar indicada según las necesidades clínicas del paciente.

Adultos, pacientes de edad avanzada y adolescentes (de 12 años o de más):

La dosis recomendada es: de 500 ml a 3 litros cada 24 horas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Velocidad de administración:

La velocidad de perfusión es normalmente de 40 ml/kg/24 h y no deberá exceder la capacidad de oxidación de glucosa del paciente con objeto de evitar hiperglucemia. Por lo tanto, la dosis máxima es de 5 mg/kg/min.

Población pediátrica

- La dosis varía con el peso: de 0 a 10 kg de peso corporal: 100 ml/kg/24 h
- de 10 a 20 kg de peso corporal: 1000 ml+ (50 ml/kg por encima de 10 kg)/24 h
- > 20 kg de peso corporal: 1500 ml + (20 ml/kg por encima de 20 kg)/24 h.

La velocidad de perfusión varía con el peso:

- de 0 a 10 kg de peso corporal: 6 – 8 ml/kg/h
- de 10 a 20 kg de peso corporal: 4 – 6 ml/kg/h
- > 20 kg de peso corporal: 2 – 4 ml/kg/h

La velocidad de perfusión no debe exceder la capacidad de oxidación de la glucosa del paciente para evitar la hiperglucemia. Por lo tanto, la dosis máxima es de 10-18 mg/kg/min, dependiendo de la edad y de la masa corporal total.

Para todos los pacientes se debe considerar un aumento gradual de la velocidad de flujo cuando se inicie la administración de productos que contengan glucosa.

Forma de administración

La administración se realiza por perfusión intravenosa.

Precauciones a tener en consideración antes de manipular o administrar el medicamento.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

No administrar a menos que la solución esté transparente y el envase intacto. Administrar inmediatamente después de la conexión del equipo de perfusión.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No retirar la bolsa de la sobre bolsa hasta inmediatamente antes de uso. La bolsa interior mantiene la esterilidad del producto.

La solución debe administrarse mediante un equipo estéril utilizando una técnica aséptica. El equipo debe cebarse con la solución para evitar la entrada de aire en el sistema.

No conectar los envases de plástico serie. Este tipo de utilización puede producir embolias gaseosas debido al aire residual arrastrado desde el envase primario antes de que se complete la administración del líquido contenido en el envase secundario.

La presurización de soluciones intravenosas en envases de plástico flexible para aumentar las velocidades de flujo puede dar lugar a una embolia gaseosa si el aire residual en el envase no está totalmente evacuado antes de la administración.

El uso de un equipo de administración intravenosa con filtro de ventilación en posición abierta podría provocar una embolia gaseosa. Este tipo de equipos de administración intravenosa con el filtro de ventilación en posición abierta no se deben utilizar con recipientes de plástico flexibles.

Pueden introducirse medicamentos antes o durante la perfusión a través del punto de inyección del envase.

Cuando se añadan medicamentos, verificar la isotonicidad de la administración parenteral. Las soluciones hiperosmolares pueden causar irritación venosa y flebitis. Por lo tanto, se recomienda administrar cualquier solución hiperosmolar a través de una vena central grande, para una dilución rápida de la solución hiperosmótica.

INTERACCIONES:

Tanto los efectos glucémicos como los efectos sobre el agua y el equilibrio de electrolitos deben tenerse en cuenta cuando se utiliza en pacientes tratados con otras sustancias que afectan el control glucémico, o al equilibrio de líquidos y/o electrolitos.

Se recomienda precaución en pacientes tratados con:

☐ **Litio. El aclaramiento renal de sodio y litio puede aumentar durante la administración y puede provocar una disminución de los niveles de litio.**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



☐ corticosteroides, que están asociados con la retención de sodio y agua (con edema e hipertensión).

☐ diuréticos, agonistas beta-2 o insulina, que aumentan el riesgo de hipopotasemia.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización ordenados por el Sistema de clasificación de órganos (SOC) de MedDRA y, cuando fue posible, por los Términos Preferentes en orden de gravedad.

Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles ya que las reacciones adversas enumeradas se basan en informes espontáneos, con la excepción de "hiponatremia" en la población pediátrica para la cual existen referencias bibliográficas sobre ensayos clínicos.

La frecuencia de reacciones adversas se basa en la escala recomendada de frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy raras ($< 1/10,000$), y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas asociadas a estas soluciones

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas (Términos Preferidos)	Frecuencia
Desordenes del sistema inmune	Reacciones anafilácticas* Hipersensibilidad*	Desconocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia Hipernatremia	Desconocida Desconocida
Desorden vascular	Flebitis	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, prurito	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección que incluyen: Pirexia Escalofríos Dolor en el sitio de infusión	Desconocida

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

	Vesículas del sitio de infusión	
--	---------------------------------	--

*** Manifestación potencial en pacientes con alergia al maíz**

Otras reacciones adversas notificadas con infusiones isotónicas de solución salina y glucosa incluyen:

- Hiponatremia, que puede ser sintomática.
- Acidosis hiperclorémica

Las reacciones adversas pueden estar asociadas a los medicamentos añadidos a la solución; La naturaleza del aditivo determinará la probabilidad de cualquier otra reacción adversa.

CONDICION DE VENTA:
Con fórmula facultativa

3.1.13.7. DACTINOMICINA

Radicado : 20191077237

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto de unificación del principio activo Dactinomicina, asociado a la correspondencia con radicado 20191077237.

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

CONCENTRACIÓN:
Cada frasco vial contiene Dactinomicina 0,5 mg

FORMA FARMACÉUTICA:
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

INDICACIONES

✓ **Tumor de Wilms**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumor de Wilms, como parte de un régimen de quimioterapia combinada de múltiples fases.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





✓ **Rabdomiosarcoma**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con rabdomiosarcoma, como parte de un régimen de quimioterapia combinada de múltiples fases.

✓ **Sarcoma de Ewing**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con sarcoma de Ewing, como parte de un régimen de quimioterapia combinada de múltiples fases.

✓ **Cáncer testicular metastásico no seminomatoso**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con cáncer testicular metastásico no seminomatoso, como parte de un régimen de quimioterapia combinada de múltiples fases.

✓ **Neoplasia trofoblástica gestacional**

Está indicado para el tratamiento de pacientes post menarcales con neoplasia trofoblástica gestacional, como agente único o como parte de un régimen combinado de quimioterapia.

✓ **Perfusión regional en neoplasias malignas sólidas localmente recurrentes y locorregionales**

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con neoplasias malignas sólidas localmente recurrentes o locorregionales, como componente de la perfusión regional paliativa o adyuvante.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- No debe administrarse en o cerca del momento de la infección con varicela o el herpes zoster debido al riesgo de enfermedad generalizada grave que puede causar la muerte.
- Niños menores de un año
- Embarazo
- Lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La Dactinomicina es altamente toxica y tanto el polvo como la solución deben manejarse y administrarse con cuidado. Al igual que con todos los agentes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antineoplásicos, es necesaria una observación muy cuidadosa y frecuente del paciente para detectar reacciones adversas.

Malignidad secundaria o leucemia

El riesgo de desarrollar tumores malignos secundarios, incluida la leucemia, aumenta después del tratamiento con Dactinomicina.

Enfermedad venooclusiva

La enfermedad venooclusiva hepática (VOD hepático) grave y mortal puede ocurrir con Dactinomicina. Los factores de riesgo para el desarrollo de VOD incluyen la edad menor de 4 años o la radioterapia concomitante. Después del tratamiento con Dactinomicina, vigile con frecuencia los signos y síntomas de la VOD; estos incluyen elevaciones en AST, ALT, bilirrubina total, hepatomegalia, aumento de peso o ascitis. Si los pacientes desarrollan VOD, considere retrasar la próxima dosis de Dactinomicina. Reanudar, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente según la gravedad de la reacción y la enfermedad que se esté tratando.

Extravasación

La extravasación puede provocar una lesión tisular local grave que se manifiesta como ampollas, ulceraciones y dolor persistente que requiere cirugía de escisión amplia seguida de injertos de piel de espesor parcial. Si aparecen signos o síntomas de extravasación, interrumpa inmediatamente la inyección o infusión. Aplique hielo al sitio de forma intermitente durante 15 minutos, 4 veces al día durante 3 días. Observe de cerca y consulte la cirugía plástica si es necesario según la gravedad de la reacción.

Mielosupresión

La mielosupresión grave y mortal, que puede incluir neutropenia, trombocitopenia y anemia, puede ocurrir con Dactinomicina. El nadir en el recuento de neutrófilos generalmente ocurre de 14 a 21 días después de la administración. Obtenga recuentos sanguíneos completos antes de cada ciclo de tratamiento. Retrase la próxima dosis de Dactinomicina si la mielosupresión grave no ha mejorado. Considere la reducción de la dosis para pacientes con mielosupresión prolongada según la gravedad de la reacción y la enfermedad que se trata.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad con vacunas virales vivas después de Dactinomicina y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos antes o durante el tratamiento.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones mucocutáneas severas

Las reacciones mucocutáneas graves, como el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), pueden ocurrir con Dactinomicina. Suspender de forma permanente Dactinomicina en pacientes que experimenten una reacción mucocutánea grave.

Toxicidad renal

Las anomalías de la función renal pueden ocurrir con Dactinomicina. Controle la creatinina y los electrolitos con frecuencia durante el tratamiento con Dactinomicina.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad puede ocurrir con Dactinomicina. Monitoree AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes y durante la terapia.

Potenciación de la toxicidad de la radiación y el retiro de la radiación

Dactinomicina puede aumentar la toxicidad gastrointestinal inducida por radiación, la mielosupresión o el eritema y la vesiculación de la piel o la mucosa bucal y faríngea. Reducir la dosis de Dactinomicina en un 50% durante la radiación concomitante.

El recuerdo de radiación, que afecta a los campos de radiación tratados previamente, puede ocurrir en pacientes que reciben Dactinomicina después de una radioterapia previa. Aunque el riesgo puede ocurrir con la exposición a la radiación a distancia, el riesgo parece ser mayor cuando Dactinomicina se administra dentro de los dos meses de la radiación anterior.

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Dactinomicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de dactinomicina durante el período de organogénesis fue teratogénica, lo que dio lugar a malformaciones en dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de dactinomicina o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia y / o interrumpir el consumo del medicamento, sopesando los riesgos y beneficios del medicamento para La madre.

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar Dactinomicina.

Anticoncepción

Dactinomicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo para que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Dactinomicina y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo para que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con dactinomicina y durante los 3 meses posteriores a la dosis final.

Uso pediátrico

Se encuentra contraindicado en niños menores de un año.

La seguridad y la eficacia de la dactinomicina se han establecido en pacientes pediátricos con tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing y cáncer de testículo metastásico no seminomatoso.

La seguridad y la eficacia de la dactinomicina se han establecido en pacientes pediátricos posmenárquicos con neoplasia trofoblástica gestacional.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Dactinomicina en pacientes pediátricos que se someten a perfusión regional para tumores malignos sólidos localmente recurrentes o locorregionales.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Dactinomicina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Los resultados de un metanálisis mostraron un mayor riesgo de aparición de hipoplasia espinal en la edad del sujeto en comparación con el sujeto joven.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Hay efectos secundarios asociados con este medicamento que pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir o usar máquinas.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Dosis recomendada para el tumor de Wilms

La dosis recomendada, como parte de un régimen de quimioterapia de combinación con múltiples agentes, es de 45 mcg/kg por vía intravenosa una vez cada 3 a 6 semanas y hasta 26 semanas.

Dosis recomendada para el rabdomiosarcoma

La dosis recomendada, como parte de un régimen de quimioterapia de combinación con múltiples agentes, es de 15 mcg/kg por vía intravenosa una vez al día durante 5 días, cada 3 a 9 semanas, hasta 112 semanas.

Dosis recomendada para el sarcoma de Ewing

La dosis recomendada, como parte de un régimen de quimioterapia de combinación con múltiples agentes, es de 1250 mcg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante 51 semanas.

Dosis recomendada para el cáncer de testículo metastásico no seminomatoso

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada, como parte de un régimen de quimioterapia de combinación de múltiples agentes a base de cisplatino, es de 1000 mcg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante 12 semanas.

Dosis recomendada para la neoplasia trofoblástica gestacional

La dosis recomendada para la enfermedad no metastásica y de bajo riesgo metastásico es de 12 mcg / kg por vía intravenosa diariamente durante cinco días como agente único.

La dosis recomendada como parte de un régimen de quimioterapia combinada con múltiples agentes, para la enfermedad metastásica de alto riesgo es de 500 mcg por vía intravenosa los días 1 y 2 cada 2 semanas durante un máximo de 8 semanas.

Dosis recomendada para la perfusión regional en neoplasias malignas sólidas localmente recurrentes y locorregionales

La dosis recomendada en combinación con melphalan, es de 50 mcg / kg una vez para la extremidad inferior o la pelvis.

La dosis recomendada en combinación con melphalan, es de 35 mcg / kg una vez para la extremidad superior.

Calcule la dosis para pacientes obesos o edematosos en función del peso corporal ideal

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa

INTERACCIONES

Dado que Dactinomicina no está altamente unido a proteínas y no está altamente metabolizado en el hígado, no son probables las interacciones farmacocinéticas que podrían causar cambios en los niveles sanguíneos del fármaco por la unión competitiva a la albúmina sérica o las enzimas hepáticas.

Debido a que para algunas indicaciones, Dactinomicina se usa en combinación con varias terapias, siempre se debe considerar la posibilidad de interacciones. Puede

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que no siempre quede claro si un cambio en la respuesta se debe a una u otra terapia, o si la razón del cambio se debe a factores farmacológicos o farmacocinéticos.

Algunos medicamentos que pueden usarse concomitantemente con Dactinomicina parecen potenciar los efectos, por ejemplo, otras terapias con fármacos citotóxicos, especialmente aquellos con efectos farmacológicos similares, y medicamentos que causan discrasia sanguínea. Debido a que todas las interacciones no son predecibles, los pacientes deben ser monitoreados muy cuidadosamente durante la terapia.

Anestésicos inhalados halogenados

Los anestésicos inhalados halogenados (por ejemplo, enflurano, halotano) pueden aumentar la hepatotoxicidad cuando se combinan con dactinomicina. Esta combinación debe utilizarse con precaución.

Vacunas

Las vacunas vivas (Bacillus Calmette Guerin, sarampión, paperas, poliovirus, rotavirus, rubéola, viruela, fiebre tifoidea, varicela, fiebre amarilla) no deben administrarse a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, como dactinomicina. La disminución de la respuesta inmune puede permitir que la vacuna viva produzca una infección, que a veces puede ser fatal.

Interacciones farmacoterapéuticas

La dactinomicina puede potenciar los efectos de la radioterapia. El eritema de la radioterapia previa puede reactivarse con la dactinomicina sola, especialmente con intervalos cortos entre la dactinomicina y la radioterapia, pero incluso con un intervalo de varios meses entre las terapias.

La piel normal, así como la mucosa bucal y faríngea pueden mostrar un eritema precoz. Cuando la dactinomicina y la radioterapia se administran en combinación, una dosis de radiación más pequeña de lo habitual causa eritema y vesiculación. La curación puede ocurrir en 4 a 6 semanas en lugar de 2 a 3 meses. Si se usan dosis altas de dactinomicina y radioterapia, o si el paciente es particularmente sensible a la terapia combinada, pueden producirse reacciones graves.

Esta potenciación del efecto de la radiación representa un problema especial cuando la radioterapia involucra la membrana mucosa.

Cuando la irradiación se dirige hacia la nasofaringe, la combinación puede producir mucositis orofaríngea. Pueden producirse reacciones graves si se usan altas dosis

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Dactinomicina y radioterapia o si el paciente es particularmente sensible a dicha terapia combinada.

Se debe tener especial cuidado al administrar Dactinomicina dentro de los dos meses posteriores a la irradiación para el tratamiento del tumor de Wilms del lado derecho, ya que se han observado niveles de hepatomegalia y AST elevados. En general, Dactinomicina no debe administrarse concomitantemente con radioterapia en el tratamiento del tumor de Wilms, a menos que el beneficio supere el riesgo.

Interacciones con prueba de laboratorio

Dactinomicina puede interferir con los procedimientos de bioensayo para la determinación de los niveles de fármacos antibacterianos.

REACCIONES ADVERSAS

Se informaron resultados fatales simultáneos con el uso de Dactinomicina. Con la excepción de las náuseas y los vómitos, los efectos tóxicos generalmente no se manifiestan hasta dos o cuatro días después de finalizar el tratamiento, y pueden no ser máximos hasta que hayan transcurrido una o dos semanas.

Sin embargo, las reacciones adversas suelen ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

Estos efectos son los siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, incluso hasta el punto de anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, coagulación intravascular diseminada. Se debe realizar con frecuencia un hemograma completo para detectar una depresión hematopoyética grave. Si los resultados disminuyen notablemente, se debe suspender el medicamento para permitir la recuperación de la médula. Esto a menudo toma hasta tres semanas.

Trastornos oculares: neuropatía óptica.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, ulceración gastrointestinal, queilitis, disfagia, esofagitis, estomatitis ulcerativa, ascitis, proctitis. Las náuseas y los vómitos, que ocurren temprano

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante las primeras horas después de la administración, pueden aliviarse con antieméticos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar, fatiga, fiebre.

Trastornos hepatobiliares: toxicidad hepática, incluidas anomalías en las pruebas de función hepática, hepatomegalia, hepatitis e insuficiencia hepática con informes de muerte, encefalopatía hepática, derrame pleural. La enfermedad venooclusiva hepática, que puede estar asociada con un trastorno de coagulación intravascular y un fallo multiorgánico, se ha notificado en pacientes que reciben Dactinomicina como parte de un régimen de quimioterapia con múltiples fármacos.

Infecciones e infestaciones: sepsis (incluida la sepsis neutropénica) con resultado fatal, infección, faringitis.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hipocalcemia, síndrome de lisis tumoral

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, retraso del crecimiento.

Trastornos del sistema nervioso: letargo, neuropatía periférica (observada comúnmente en pacientes que reciben regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen dactinomicina).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis, neumotórax (observado como resultado del efecto antitumoral de la quimioterapia, incluida la dactinomicina)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: alopecia, erupción cutánea, toxicidad de la piel, dermatitis, acné, eritema multiforme, brote de eritema o aumento de la pigmentación de la piel previamente irradiada, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson se han observado desde la experiencia posterior a la comercialización.

La dactinomicina es extremadamente corrosiva. Si se produce una extravasación durante el uso intravenoso, se producirán graves daños en los tejidos blandos. En al menos un caso, esto ha llevado a la contractura de los brazos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: tromboflebitis, hemorragia.

CONDICIÓN DE VENTA:

Con formula facultativa

3.1.13.8. LEVOBUPIVACAINA

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

Concentración:

Cada ml de solución inyectable contiene: 2.5 mg de levobupivacaina clorhidrato anhidra.

Cada ml de solución inyectable contiene: 5 mg de levobupivacaina clorhidrato anhidra.

Cada ml de solución inyectable contiene: 7.5 mg de levobupivacaina clorhidrato anhidra.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Indicado para anestesia quirúrgica:

Mayor: Bloqueo epidural (incluyendo cesáreas), intratecal y de nervios periféricos.

Menor: Infiltración local, y bloqueo peribulbar en cirugía oftalmológica.

Manejo del dolor:

Infusión epidural continua, administración única o múltiple en bolo para analgesia postoperatoria, obstétrica o dolor crónico.

Para la analgesia epidural continua, el producto puede administrarse en combinación con fentanilo, morfina o clonidina por vía epidural.

Niños mayores de 6 meses:

Analgesia por infiltración (bloqueo ilioinguinal iliohipogástrico).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, anestésicos locales de tipo amida o a cualquiera de los excipientes.

Uso en anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier).

Pacientes con hipotensión grave, como shock cardiogénico o hipovolémico.

Uso en bloqueo paracervical en obstetricia.

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia regional, independientemente del anestésico local utilizado.

Advertencias y Precauciones:

Adminístrese por personal con experiencia en los procedimientos anestésicos correspondientes y en sitios donde exista la posibilidad de reanimación.

La levobupivacaína puede causar reacciones alérgicas agudas, efectos cardiovasculares y daños neurológicos.

Levobupivacaína se debe utilizar con precaución en anestesia regional en pacientes con deterioro de la función cardiovascular, p. ej., arritmias cardíacas graves.

Ha habido informes post-comercialización de condrolisis en los pacientes que recibieron infusión intra-articular postoperatoria continua de anestésicos locales. La mayoría de los casos reportados de condrolisis han implicado a la articulación del hombro. Debido a múltiples factores contribuyentes y a la inconsistencia en la literatura científica en relación con el mecanismo de acción, la causa no ha sido establecida. La infusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para la levobupivacaína.

La administración de anestésicos locales en el sistema nervioso central, bien por administración intratecal o epidural, en pacientes con enfermedades del SNC preexistentes puede, potencialmente, agravar algunas de dichas enfermedades. Por tanto, se debe realizar una evaluación del estado clínico del paciente cuando se contemple la anestesia epidural o intratecal en dichos pacientes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anestesia Epidural

Durante la administración epidural de levobupivacaína, se deben administrar soluciones concentradas (0,5-0,75%) en dosis crecientes de 3 a 5 ml, con suficiente tiempo entre dosis para poder detectar cualquier manifestación tóxica debida a una inyección intravascular o intratecal involuntarias. Se han notificado casos de bradicardia grave, hipotensión e insuficiencia respiratoria con fallo cardíaco (algunos de ellos mortales), en conjunción con anestésicos locales, incluyendo la levobupivacaína. Cuando se inyecten dosis altas, por ejemplo en bloqueo epidural, se recomienda la administración de una dosis de prueba de 3-5 ml de lidocaína con adrenalina. Así, la inyección intravascular involuntaria se reconocerá por un incremento temporal del ritmo cardíaco, y la inyección intratecal accidental por signos de bloqueo espinal.

También se deben realizar aspiraciones con la jeringa antes y durante cada inyección adicional cuando se utilicen técnicas de catéter continuo (intermitente). No obstante, la inyección intravascular es posible incluso si las aspiraciones de sangre son negativas. Durante la administración de anestesia epidural, es recomendable administrar una dosis inicial de prueba y monitorizar los efectos antes de administrar la dosis completa.

La anestesia epidural con cualquier anestésico local puede causar hipotensión y bradicardia. Todos los pacientes deben tener establecida una vía intravenosa. Debe asegurarse la disponibilidad de los fluidos apropiados, vasopresores, anestésicos con actividad anticonvulsivante, miorrelajante y atropina, un equipo de reanimación y la presencia de un especialista.

Analgesia Epidural

Existen notificaciones post-comercialización de síndrome de cauda equina y casos indicativos de neurotoxicidad temporalmente asociada al uso de levobupivacaína para analgesia epidural igual o superior a 24 horas. Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos se produjeron secuelas permanentes cuando levobupivacaína se administró durante más de 24 horas. Por lo tanto, la perfusión de levobupivacaína por un periodo superior a 24 horas se debe considerar cuidadosamente y sólo usarse cuando el beneficio para el paciente supere claramente el riesgo.

Es esencial que se realice la aspiración de sangre o de líquido cefalorraquídeo (en su caso) antes de inyectar cualquier anestésico local, tanto antes de la dosis original como de las dosis posteriores, para evitar la inyección intravascular o intratecal. Sin embargo, una aspiración negativa no asegura contra la inyección intravascular o

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intratecal. La levobupivacaína se debe utilizar con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o agentes estructuralmente relacionados con los anestésicos locales tipo amida, ya que los efectos tóxicos de estos medicamentos son aditivos.

Bloqueo regional de nervios principales

El paciente debe tener una perfusión IV constante de fluidos, a través de un catéter permanente, para asegurar el funcionamiento de la vía intravenosa. Se debe utilizar la menor dosis eficaz de anestésico local para evitar altos niveles plasmáticos y reacciones adversas graves. Se debe evitar la inyección rápida de grandes volúmenes de solución de anestésico local y, por tanto, se deben utilizar dosis fraccionadas (incrementales) cuando sea posible.

Utilización en zonas de cabeza y cuello

Las dosis bajas de anestésico local inyectado en zonas de cabeza y cuello, incluyendo bloqueo retrobulbar, dental y del ganglio cérvico-torácico, pueden provocar reacciones adversas similares a la toxicidad sistémica observada con inyecciones intravasculares accidentales de dosis mayores. Los procedimientos de inyección requieren sumo cuidado. Las reacciones se pueden deber a una inyección intraarterial del anestésico local con flujo retrógrado a la circulación cerebral. También se pueden deber a una punción de la duramadre del nervio óptico durante un bloqueo retrobulbar con difusión de algún anestésico local a través del espacio subdural al mesencéfalo. Los pacientes en los que se practiquen dichos bloqueos, deben tener monitorizadas la circulación y la respiración y ser constantemente observados. Debe haber disposición inmediata de equipos de reanimación y personal para tratar dichas reacciones adversas.

Utilización en cirugía oftálmica

Los médicos que realicen bloqueos retrobulbares deben ser conscientes de que ha habido notificaciones de paro respiratoria tras la inyección del anestésico local. Antes del bloqueo retrobulbar, así como para el resto de los procedimientos regionales, se debe garantizar que se tiene disposición inmediata de equipos, medicación y personal necesarios para controlar un paro o depresión respiratoria, convulsiones, y estimulación o depresión cardíaca. Al igual que con otros procedimientos anestésicos, los pacientes deben estar constantemente monitorizados tras un bloqueo oftálmico, para poder observar los signos de dichas reacciones adversas.

Poblaciones especiales

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos: levobupivacaína se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos.

Deterioro hepático: como la levobupivacaína se metaboliza en el hígado, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o con el flujo sanguíneo hepático reducido, p. ej. alcohólicos o cirróticos.

En pacientes con una dieta controlada de sodio, se debe tener en cuenta que este producto contiene 3,6 mg/ml de sodio en la solución de la bolsa o de la ampolla

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En obstetricia, las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas para su uso en el bloqueo paracervical. De acuerdo a la experiencia con bupivacaína, puede ocurrir bradicardia fetal tras el bloqueo paracervical.

Para levobupivacaína, no hay datos clínicos de exposición en el primer trimestre del embarazo. Los estudios en animales no indican efectos teratogénicos pero han mostrado toxicidad embrio-fetal con niveles de exposición sistémica en el mismo rango que aquellos obtenidos en el uso clínico. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, levobupivacaína no debe ser administrado al principio del embarazo a menos que sea claramente necesario.

No obstante, hasta la fecha, la experiencia clínica de bupivacaína en cirugía obstétrica (al término del embarazo o en el parto) es extensa y no se han mostrado efectos fetotóxicos.

Lactancia

Se desconoce si levobupivacaína o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Es probable que la transmisión de levobupivacaína a la leche materna sea escasa, como sucede con bupivacaína. Por tanto, la lactancia materna es posible tras la anestesia local.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Levobupivacaína puede tener una gran influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar maquinaria hasta que se hayan pasado todos los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y forma de administración

La levobupivacaína debe administrarse únicamente por un médico que tenga el entrenamiento y la experiencia necesarios, o bajo su supervisión.

La siguiente tabla es una guía para la dosificación de los bloqueos realizados más frecuentemente. En analgesia (p. ej. administración epidural para el tratamiento del dolor), se recomiendan concentraciones y dosis más bajas. Cuando se requiere anestesia profunda o prolongada con bloqueo motor completo (p. ej. bloqueo epidural o peribulbar) pueden emplearse concentraciones más altas. Se recomienda una aspiración cuidadosa antes y durante la inyección para evitar la inyección intravascular.

Hay experiencia limitada relativa a la seguridad del tratamiento con levobupivacaína durante períodos superiores a 24 horas. Con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones neurológicas graves, tanto el paciente como la duración de la administración de levobupivacaína deben ser estrechamente monitorizados.

La aspiración debe repetirse antes y durante la administración de una dosis en bolo, que debe inyectarse lentamente y en incrementos de dosis a una velocidad de 7,5-30 mg/min, mientras se monitorizan estrechamente las funciones vitales del paciente y se mantiene contacto verbal con el mismo.

Si aparecen síntomas tóxicos, se debe interrumpir inmediatamente la inyección.

Dosis máxima

La dosis máxima debe determinarse evaluando el tamaño y el estado físico del paciente, junto con la concentración del medicamento y el área y la vía de administración. Existe una variación individual en el comienzo y la duración del bloqueo. La experiencia obtenida en los ensayos clínicos muestra que el bloqueo sensitivo adecuado para cirugía se produce a los 10-15 minutos tras la administración epidural, con un tiempo de regresión en el rango de 6-9 horas.

La dosis única máxima recomendada es de 150 mg. Pueden requerirse dosis adicionales cuando se necesite un bloqueo motor y sensitivo sostenido para un procedimiento prolongado. La dosis máxima recomendada, para un período de tiempo de 24 horas, es de 400 mg. Para el tratamiento del dolor postquirúrgico, la dosis no debe sobrepasar los 18,75 mg/hora.

Obstetricia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para cesárea, no deben utilizarse concentraciones superiores a la solución de 5 mg/ml. La dosis máxima recomendada es de 150 mg.

Para analgesia en el parto por perfusión epidural, la dosis no debe sobrepasar los 12,5 mg/hora.

Población pediátrica

En niños, la dosis máxima recomendada para analgesia (bloqueo ilio-inguinal/ilio-hipogástrico) es de 1,25 mg/kg/lado. Se debe ajustar la dosis máxima teniendo en cuenta el tamaño, la constitución corporal y estado físico del paciente/niño.

No se han establecido la seguridad y eficacia de levobupivacaína en niños para otras indicaciones ni en niños menores de 6 meses.

Poblaciones especiales

En pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos, se deben administrar dosis reducidas de levobupivacaína adecuadas a su estado físico.

En el tratamiento del dolor postquirúrgico debe tenerse en cuenta la dosis administrada durante la cirugía.

No hay datos relevantes en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2)

Tabla de dosis

	Concentración (mg/ml) ¹	Dosis	Bloqueo motor
Anestesia quirúrgica			
Bolo epidural (lento) para cirugía ²	5-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Moderado completo a
Inyección epidural lenta para cesárea ³	5	15-30 ml (75-150 mg)	Moderado completo a
Intratecal	5	3 ml (15 mg)	Moderado completo a

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nervio periférico	2,5-5	1-40 ml (2,5-150 mg máx.)	Moderado completo ^a
Bloqueo ilio-inguinal/	2,5	0,5 ml/kg/lado (1,25 mg/kg/lado)	No aplicable
ilio-hipogástrico en niños < 12 años ⁴	5,0	0,25 ml/kg/lado (1,25 mg/kg/lado)	
Oftálmica (bloqueo peribulbar)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Moderado completo ^a
Infiltración local Adultos	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg máx.)	No aplicable
Tratamiento del dolor ⁵			
Analgesia en parto (bolo epidural) ⁶	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Mínimo a moderado
Analgesia en parto (perfusión epidural)	1,25	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Mínimo a moderado
Dolor postoperatorio	1,25	10-15 ml/h (12,5 mg/h) ⁵	Mínimo a moderado
	2,5	5-7,5 ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Mínimo a moderado

1 La solución inyectable y para perfusión de levobupivacaína está disponible en soluciones de 2,5, 5 y 7,5 mg/ml.

2 Difundir durante 5 minutos.

3 Administrado durante 15-20 minutos.

4 No existen datos disponibles en población pediátrica menor de 6 meses.

5 En los casos en que levobupivacaína se combine con otros fármacos, p. ej. opioides, en el tratamiento del dolor, la dosis de levobupivacaína debe reducirse y es preferible usar una concentración menor (p. ej. 1,25mg/ml).

6 El intervalo mínimo recomendado entre las inyecciones intermitentes es de 15 minutos.

Vía de Administración:

Infiltrativa.

Epidural.

Intratecal.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indican que la isoforma CYP3A4 y la isoforma CYP1A2 median en el metabolismo de levobupivacaína. Aunque no se han realizado ensayos clínicos, el metabolismo de levobupivacaína puede estar afectado por los inhibidores de CYP3A4, como p. ej. ketoconazol, y por inhibidores de CYP1A2, como p. ej. las metilxantinas.

Levobupivacaína debe ser utilizada con precaución en pacientes que reciben fármacos antiarrítmicos con actividad anestésica local, como p. ej. mexiletina, o fármacos antiarrítmicos de clase III, debido a que sus efectos tóxicos pueden ser aditivos.

No se han concluido los ensayos clínicos para evaluar la combinación de levobupivacaína y adrenalina.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la levobupivacaína son consecuentes con las reacciones adversas conocidas para sus respectivas clases de medicamentos. Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son hipotensión, náusea, anemia, vómitos, mareo, dolor de cabeza, fiebre, dolor durante el procedimiento, dolor de espalda y síndrome de sufrimiento fetal en obstetricia (ver la tabla de abajo).

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente u observadas en ensayos clínicos se detallan en la tabla siguiente. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando el siguiente criterio: Efectos adversos muy frecuentes (es (uentes (oso sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando hipotensión, náusea de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica (en casos graves shock anafiláctico) Hipersensibilidad
	No conocida	

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Mareo Cefalea Convulsiones Pérdida de la conciencia Somnolencia Síncope Parestesia Paraplejia Parálisis ¹
Trastornos oculares	No conocida No conocida No conocida No conocida	Visión borrosa Ptosis ² Miosis ² Enoftalmos ²
Trastornos cardíacos	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Bloqueo Auriculo ventricular Paro cardíaco Taquiarritmia ventricular Taquicardia Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente No conocida	Hipotensión Rubor ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida No conocida No conocida No conocida	Paro respiratorio Edema laríngeo Apnea Estornudo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente No conocida No conocida	Náuseas Vómitos Hipoestesia oral Pérdida del control del esfínter ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Angioedema Urticaria Prurito Hiperhidrosis Anhidrosis ² Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente No conocida No conocida	Dolor de espalda Contracción muscular Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Disfunción de la vejiga ¹

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Frecuente	Sufrimiento fetal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Priapismo ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fiebre
Exploraciones complementarias	No conocida No conocida	Disminución del gasto cardíaco Cambios en el electrocardiograma
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Dolor durante el procedimiento

¹Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de cauda equina.

²Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de Horner transitorio.

Las reacciones adversas con anestésicos locales de tipo amida son raras, pero pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de una inyección intravascular no intencionada y pueden ser graves.

Se ha notificado sensibilidad cruzada entre los miembros del grupo de anestésicos locales tipo amida.

La inyección intratecal accidental de anestésicos locales puede conducir a una anestesia espinal muy alta.

Los efectos cardiovasculares están relacionados con depresión del sistema de conducción cardíaco y reducción de la excitabilidad y contractilidad miocárdicas. Normalmente estos efectos están precedidos de toxicidad mayor del SNC, p. ej. de convulsiones, pero en casos raros, el paro cardíaco puede aparecer sin efectos prodrómicos en el SNC.

El daño neurológico es una consecuencia rara pero conocida de la anestesia regional, particularmente de la anestesia epidural y espinal. Puede ser debido a una lesión directa sobre la médula o los nervios espinales, a un síndrome de la arteria espinal anterior, a la inyección de una sustancia irritante o a la inyección de una solución no estéril. En casos raros, estos efectos pueden ser permanentes.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de debilidad prolongada o trastornos sensitivos, algunos de los cuales han sido permanentes, asociados al tratamiento con levobupivacaína. Es difícil determinar si los efectos a largo plazo fueron el resultado de la toxicidad del medicamento o de un trauma desapercibido durante la cirugía u otros factores mecánicos, tales como la inserción y manipulación del catéter.

Se han notificado casos del síndrome de cauda equina (cola de caballo) o signos y síntomas de daño potencial en la base de la médula espinal o de las raíces de los nervios raquídeos (incluyendo parestesia, debilidad o parálisis de las extremidades inferiores, pérdida de control del intestino y/o control de la vejiga y priapismo) asociados con la administración de levobupivacaína. Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos no se resolvieron cuando levobupivacaína se administró durante más de 24 horas (ver sección 4.4). Sin embargo, no se puede determinar si estas reacciones adversas se deben a un efecto de la levobupivacaína, del trauma mecánico de la médula espinal o las raíces de los nervios raquídeos, o del acúmulo de sangre en la base de la columna vertebral.

También se han notificado casos de síndrome de Horner transitorio (ptosis, miosis, enoftalmos, sudoración unilateral y / o rubor) en asociación con el uso de anestesia regional, incluyendo la levobupivacaína. Esta reacción adversa se resuelve con la suspensión del tratamiento.

Condición de Venta:
Con formula facultativa.

3.1.13.9. METRONIDAZOL + NIFUROXAZIDA

Radicado : 20181036949
Fecha : 27/02/2018
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información farmacológica de los principios activos de la referencia, en la concentración de 600 mg de metronidazol y 200 mg de nifuroxazida y forma farmacéutica: cápsula dura

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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Concentración:

Cada cápsula dura contiene 600 mg de metronidazol y 200 mg de nifuroxazida

Forma farmacéutica:

Cápsula dura

Indicaciones:

Amebiasis intestinal, amebiasis tisular (absceso hepático amebiano), giardiasis, tricomoniasis, diarrea de origen bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al metronidazol u otros derivados de imidazol, a la nifuroxazida u otros derivados de nitrofurano o cualquiera de los excipientes. Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Antecedentes de discrasias sanguíneas. Enfermedades del Sistema Nervioso Central o del Sistema Nervioso Periférico.

Advertencias y precauciones:

Usarse bajo estricta prescripción médica.

En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol ha demostrado evidencia carcinogénica en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes con enfermedad hepática severa metabolizan más lentamente el metronidazol, dando como resultado acumulación del mismo y de sus metabolitos en el plasma, por lo que en dichos pacientes se recomienda administrar dosis más bajas con vigilancia estrecha.

Metronidazol no debe administrarse a pacientes con enfermedades del sistema nervioso. Se han descrito crisis convulsivas y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por adormecimiento o parestesia de una extremidad, en pacientes tratados con metronidazol. Si aparecen síntomas neurológicos anormales como ataxia, vértigo, y confusión mental, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con metronidazol.

Cuando la administración de metronidazol se realice durante períodos de tiempo prolongados (más de 10 días), se recomienda que los pacientes sean monitorizados.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, en los casos en que el tratamiento supere los períodos de tiempo recomendados, se deberá valorar el efecto terapéutico frente a una posible aparición de neuropatía periférica.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no susceptibles. Por ello se deberá evaluar el estado del paciente y, si se produce una sobreinfección durante la terapia, deberán tomarse las medidas adecuadas. Así mismo, se pueden exacerbar síntomas de candidiasis durante la terapia con metronidazol, requiriendo administrarse tratamiento con un agente antifúngico.

La rehidratación siempre debe considerarse cuando se trata la diarrea aguda.

Si después de 2 días de tratamiento persiste la diarrea, se debe reevaluar la terapia y se debe considerar la necesidad de rehidratación oral o intravenosa.

En caso de diarrea severa y prolongada, vómitos severos o falta de apetito, se debe considerar la rehidratación intravenosa.

En casos de diarrea infecciosa con manifestaciones clínicas que sugieren un proceso invasivo, se debe considerar la administración de antibacterianos por vía sistémica.

Debido a la presencia de lactosa, los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras) no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y sus efectos sobre la organogénesis fetal humana no se conocen. Se han realizado estudios de reproducción en ratas, conejos y ratones a dosis similares a la dosis humana máxima recomendada basándose en comparaciones de superficie corporal y no hubo evidencia de daño al feto debido al metronidazol. Sin embargo, la administración de Nitroimidazoles a la madre puede estar asociado con un riesgo cancerígeno o mutagénico para el niño neonato o recién nacido. El uso de metronidazol está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo.

Nifuroxazida: los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico. En la práctica clínica, actualmente no hay datos de suficiente relevancia para evaluar el posible efecto malformativo o fetotóxico de la nifuroxazida cuando se administra

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el embarazo. Por lo tanto, como precaución, no se recomienda su uso durante esta etapa.

Lactancia

El metronidazol se excreta a través de la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas. Debido a que metronidazol ha demostrado ser cancerígeno en algunos estudios realizados con ratas y ratones, y a que puede producir reacciones adversas en el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento, pudiendo reanudarse de 24 a 48 horas después de completado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Debe advertirse a los pacientes que si aparecen alguno de los siguientes síntomas deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria: confusión, vértigo, alucinaciones convulsiones o trastornos oculares.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 cápsula cada 12 horas con las comidas por 5 a 10 días, según la evaluación clínica y bacteriológica del paciente.

Vías de administración:

Oral.

Interacciones:

Nifuroxazida:

- No se recomienda el uso concomitante con sustancias depresores del Sistema Nervioso Central.

Metronidazol:

- **Disulfiram:** el uso concomitante de metronidazol y disulfiram ha sido asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con metronidazol.
- **Alcohol:** debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas o el uso de otros preparados que contengan alcohol durante el tratamiento con metronidazol y hasta al menos tres días después de terminarlo, ya que puede producirse acumulación de acetaldehído por interferencia con la oxidación del alcohol, dando lugar a efectos semejantes a los de disulfiram, como calambres

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o sofoco, taquicardias (reacción disulfirámica).

- **Terapia anticoagulante oral (warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos):** se puede producir una potenciación del efecto anticoagulante y un incremento del riesgo hemorrágico provocado por la disminución del metabolismo hepático. Si se administra el metronidazol al mismo tiempo que esta terapia el tiempo de protrombina debe ser vigilado frecuentemente y ajustando la dosis de anticoagulante.
- **Litio:** el metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de litio. Se deben vigilar los niveles de litio, creatinina y electrolitos si el paciente que recibe metronidazol está en tratamiento simultáneo con litio.
- **Ciclosporina:** hay riesgo de una elevación de los niveles plasmáticos de ciclosporina. Si es necesaria la administración de ambos preparados debe vigilarse estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina y creatinina.
- **Fenitoína o fenobarbital:** la administración concomitante de metronidazol y fenobarbital o fenitoína, fármacos que tienen la capacidad de inducir enzimas microsomales hepáticos, puede acelerar el metabolismo del metronidazol, provocando una disminución de la semivida del fármaco. Por otra parte, parece ser que el metronidazol puede a su vez tener efecto sobre el metabolismo de la fenitoína, pudiendo alterar el aclaramiento total al prolongar la semivida de eliminación de la hidantoína.
- **Cimetidina:** se incrementa la eliminación de metronidazol por lo que disminuyen los niveles plasmáticos.
- **Fluorouracilo:** hay un incremento de la toxicidad del 5-fluorouracilo como resultado de la reducción de su aclaramiento.
- **Busulfán:** el metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de busulfán, lo cual puede conducir a toxicidad severa por busulfán.

Interferencias con pruebas de laboratorio:

El metronidazol puede interferir con cierto tipo de pruebas analíticas en sangre (ALT, AST, LDH, triglicéridos, glucosa), pudiendo dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia, decoloración de la lengua/lengua vellosa, colitis pseudomembranosa, casos reversibles de pancreatitis.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, vértigo, cefalea, convulsiones, mareo, confusión, insomnio y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblores), neuropatía sensorial periférica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Rash, prurito, urticaria.

Condición de Venta:
Con fórmula médica.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 4.2.1.0.N20

3.1.13.10. AMIDOTRIZOATO DE MEGLUMINA / AMIDOTRIZOATO DE SODIO - DIATRIZOATO DE MEGLUMINA / SODIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de solución gastroentérica contienen 10 g de amidotrizoato de sodio y 66 g de amidotrizoato de meglumina (diatrizoato de sodio y diatrizoato de meglumina).

Forma farmacéutica: Solución gastroentérica

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso diagnóstico

-Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina es un medio de contraste para la exploración por rayos X del tracto gastrointestinal. Está indicado, principalmente, cuando la utilización del sulfato de bario sea insatisfactoria, no deseable o esté contraindicada. Entre estas indicaciones están:

- Diagnóstico precoz de una perforación o de un defecto anastomótico, radiológicamente indetectable, en el esófago y/o en el tracto gastrointestinal, así como de perforaciones agudas (úlcera péptica, divertículo) y tras la resección gástrica o intestinal (peligro de perforación o de fugas).
- Sospecha de estenosis parcial o completa.
- Hemorragia aguda.
- Otros cuadros agudos que es probable que requieran cirugía tales como obstrucción del intestino delgado y obstrucción de colon.
- Megacolon.
- Visualización de un cuerpo extraño o de un tumor antes de realizar una endoscopia.
- Visualización de una fístula gastrointestinal.

-La preparación está particularmente indicada cuando un agente más viscoso tal como sulfato de bario, que no es soluble en agua, no es factible o es potencialmente peligroso.

- Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se utiliza con sulfato de bario para acelerar el tránsito gastrointestinal. Además, Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede utilizarse para las mismas indicaciones que el sulfato de bario a excepción de la visualización de afecciones mucosas. Dado el revestimiento insuficiente que se obtiene con Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina, se debe utilizar sulfato de bario para técnicas de contraste simple o doble contraste.

-Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se utiliza para la tomografía computarizada (TC) para proporcionar opacificación de todo el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago o intestino delgado) e inferior (intestino grueso y recto) como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Uso terapéutico

Tratamiento del íleo meconial no complicado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Historial de reacción cutánea mayor o diferida retrasada con la administración de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina.

Tirotoxicosis manifiesta.

LA Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe administrarse sin diluir en pacientes con bajo volumen de plasma, por ejemplo, en neonatos, bebés, niños o pacientes deshidratados, ya que las complicaciones hipovolémicas pueden ser particularmente graves en estos pacientes.

LA Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe administrarse a pacientes con sospecha de fístula broncoesofágica o riesgo de aborto involuntario, ya que su hiperosmolaridad puede causar edema pulmonar agudo, neumonitis química, colapso respiratorio y muerte.

Hipersensibilidad a los medios de contraste yodados.

Insuficiencia cardíaca grave descompensada.

Insuficiencia hepática o renal.

Inmunoglobulinopatías.

Mieloma múltiple.

Hipertensión severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

A causa de su alta presión osmótica y de la absorción en el intestino está contraindicado administrar amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina SIN DILUIR a neonatos, lactantes, niños menores de 10 años y pacientes deshidratados.

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe ser administrado por vía oral en pacientes con riesgo de aspiración o fístula broncoesofágica, ya que la hiperosmolaridad puede causar edema pulmonar agudo, neumonía química, colapso respiratorio y muerte.

La limpieza previa del intestino mejora la fiabilidad diagnóstica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hidratación y equilibrio hidroelectrolítico**

Se debe asegurar una hidratación adecuada del paciente antes y después de la administración del medio de contraste especialmente en lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada.

Las alteraciones en la hidratación y el balance electrolítico deben ser corregidos antes de la administración de la solución de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina. Debe establecerse y mantenerse una adecuada hidratación y balance electrolítico en todos los pacientes, ya que la hiperosmolaridad de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede causar deshidratación y desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, insuficiencia renal, poliuria, oligouria, hiperuricemia así como en neonatos, lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada. En los pacientes hipovolémicos deshidratados se compensa el desequilibrio hidroelectrolítico con fluidoterapia.

Para compensar posibles pérdidas electrolíticas clínicamente relevantes durante la administración rectal, cuando sea necesario, se debe tener preparada la solución de Ringer lactato para su administración por perfusión intravenosa.

- **Ansiedad**

Los estados de excitación, ansiedad y dolor intenso pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con los medios de contraste. A estos pacientes se les puede administrar un sedante.

- **Reacciones de Hipersensibilidad**

Es necesario realizar una valoración del riesgo-beneficio, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina o a cualquiera de sus componentes debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas.

Como con otros medios de contraste iodados, amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se puede asociar con reacciones de hipersensibilidad u otras reacciones idiosincrásicas, caracterizadas por síntomas cardiovasculares, respiratorios o cutáneos y extendiéndose hasta reacciones graves incluyendo shock.

Después de la administración del medio de contraste el paciente debe ser observado durante por lo menos 30 minutos, ya que la mayoría de las reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurren durante este tiempo. Se pueden producir reacciones retardadas (después de horas o días).

Las reacciones alérgicas no se pueden prever individualmente debido a su aparición irregular.

Antes de administrar cualquier medio de contraste, el paciente debe ser interrogado acerca de posibles antecedentes alérgicos (p. ej., alergia al marisco, fiebre del heno/rinitis alérgica aguda estacional, habones), de sensibilidad al yodo o a los medios de contraste radiológicos y de asma bronquial, ya que la incidencia registrada de reacciones adversas a los medios de contraste es mayor en pacientes con estas patologías.

Los pacientes con asma bronquial tienen un riesgo elevado de sufrir broncoespasmo o una reacción de hipersensibilidad.

Se han descrito náuseas, vómitos, angioedema leve, conjuntivitis, tos, prurito, rinitis, estornudos y urticaria. Estas reacciones, que se pueden producir independientemente de la cantidad administrada y de la vía de administración, pueden ser los primeros signos de shock.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad, la administración del medio de contraste debe suspenderse inmediatamente y, si es necesario, iniciar un tratamiento específico por vía intravenosa. Para poder actuar inmediatamente en caso de emergencia, debe disponerse fácilmente de los fármacos adecuados, de un tubo endotraqueal y de un respirador artificial.

- **Disfunción tiroidea**

Es necesario realizar una valoración del balance riesgo-beneficio en pacientes con sospecha de hipertiroidismo clínico, pacientes con hipertiroidismo subclínico o bocio conocido o sospechado ya que, como cualquier medio de contraste yodado, amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede interferir con la función tiroidea, agravar o inducir hipertiroidismo y crisis tirotóxica.

Si se planea administrar un medio de contraste yodado en estos grupos de pacientes de riesgo, se debería valorar la función tiroidea antes de la exploración y excluir la existencia de hipertiroidismo.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los recién nacidos, especialmente los prematuros, que han estado expuestos a amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina, a través de la madre durante el embarazo o durante el período neonatal. Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Debido a que una exposición a una dosis excesiva de yodo puede causar hipotiroidismo y puede requerir tratamiento.

- Patología cardiovascular grave

Los pacientes con alteraciones cardiovasculares, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria, son más susceptibles de presentar reacciones graves de hipersensibilidad/anafilácticas o incluso fatales.

Si estos pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad mientras toman beta-bloqueantes, pueden ser refractarios al tratamiento con beta-agonistas.

- Estado de salud muy deteriorado

La necesidad de la exploración debe ser valorada cuidadosamente.

- Uso combinado con sulfato de bario

Con respecto a la utilización de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en combinación con sulfato de bario, se debe prestar atención a las contraindicaciones, precauciones y posibles efectos secundarios relevantes del sulfato de bario.

- Riesgos gastrointestinales

En caso de retención prolongada de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en el tracto gastrointestinal (por ej. obstrucción, estasis), se puede originar daño tisular, sangrado, necrosis y perforación intestinal.

- Interferencia con pruebas diagnósticas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medios de contraste iodados pueden interferir con los estudios de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas. Los resultados de PBI (yodo fijado a proteínas) y los estudios de captación de yodo radiactivo, que dependen de la estimación del yodo, no pueden reflejar con exactitud la función tiroidea hasta los 16 días siguientes a la administración de medios de contraste iodados.

- Advertencias sobre excipientes

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina para uso oral

Este medicamento contiene de 224,40 a 374,00 mg de sodio por dosis (60 - 100 ml), equivalente a 11,2-18,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en combinación con sulfato de bario

Este medicamento contiene de 112,20 mg de sodio por dosis (30 ml), equivalente a 5,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de amidotrizoato sódico/meglumina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de amidotrizoato sódico/meglumina durante el embarazo.

Debe valorarse la relación riesgo-beneficio antes de administrar un contraste iodado teniendo en cuenta la sensibilidad del tiroides fetal por el yodo, ya que la sobrecarga aguda de yodo tras la administración de un contraste iodado a la madre puede provocar disfunción tiroidea fetal.

Lactancia

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medios de contraste yodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre con lleva un bajo riesgo de efectos adversos. Para los bebés, es mejor suspender la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del medio de contraste yodado.

Interacciones:

- Metformina:** en diabéticos.

- Radiofármacos:** Los agentes de contraste yodados interrumpen la captación de yodo radioactivo por el tejido tiroideo durante varias semanas, lo que puede llevar a una falla de fijación en la escanografía tiroidea y reducir la eficacia del tratamiento con yodo 131.

Cuando se planea la gammagrafía renal realizada por la administración radiofarmacéutica secretada por el túbulo renal, es preferible realizarla antes de la administración de medio de contraste yodado.

- Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina:** Estos medicamentos causan una disminución en la efectividad de los mecanismos de compensación cardiovascular de los trastornos de tensión: el médico debe ser informado antes de la administración del producto de yodo de contraste y debe tener los medios de reanimación.

- Diuréticos:** Debido al riesgo de deshidratación inducida por diuréticos, es necesaria una rehidratación previa con electrolitos y líquidos para reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda.

- Interleucina 2:** Existe un riesgo de aumento del contraste en los casos de tratamiento reciente con interleucina-2 (intravenosa): erupción o más raramente hipotensión, oliguria o incluso insuficiencia renal.

Otras formas de interacción

Las altas concentraciones de medio de contraste yodado en plasma y orina pueden interferir con los ensayos in vitro de bilirrubina, proteínas y sustancias inorgánicas (hierro, cobre, calcio y fosfato); Se recomienda no practicar estas dosis dentro de las 24 horas posteriores al examen.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Frecuencia de las reacciones adversas a partir de las comunicaciones espontáneas y la bibliografía:

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de medios de contraste iodados son generalmente de intensidad leve a moderada, y naturaleza transitoria. Sin embargo, se han comunicado reacciones graves y que pueden poner en peligro la vida del paciente, así como muertes.

Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia son vómitos, náuseas y diarrea.

En la tabla siguiente se mencionan la frecuencia y clasificación de las reacciones adversas por órganos y sistemas, mediante el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Clasificación de órganos o sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Shock anafilactoide Reacción anafilacto	
Trastornos endocrinos		Crisis tirotóxica en pacientes con hipertiroidismo clínico	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Desequilibrio hidroelectrolítico	
Trastornos del sistema nervioso		Trastornos de la conciencia Cefalea Mareos	
Trastornos cardíacos		Paro cardíaco Taquicardia	

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares		Shock Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo Disnea Aspiración del medicamento Edema pulmonar por aspiración Neumonía por aspiración	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas Diarrea	Perforación Intestinal Dolor abdominal Formación de ampollas En la mucosa oral	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Necrólisis epidérmica tóxica Urticaria Exantema Prurito Eritema Edema facial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Sudoración	

Trastornos del sistema inmunitario, reacción anafilactoide / hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad sistémicas son raras, generalmente leves, y se manifiestan sobretudo como reacciones cutáneas. Se debe tener en cuenta que estas reacciones pueden aparecer inmediatamente después de la administración hasta unos pocos días más tarde.

No obstante, la posibilidad de que tenga lugar una reacción de hipersensibilidad grave no puede excluirse totalmente.

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución hipertónica de amidotrizoato sódico/meglumina, tanto diluido como sin diluir, puede producir diarrea, pero ésta cesa tan pronto como se vacía el intestino. Una enteritis o una colitis existente pueden exacerbarse temporalmente. En caso de obstrucción intestinal, la aplicación rectal de amidotrizoato sódico/meglumina puede producir erosiones, sangrado y necrosis intestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

Amidotrizoato sódico/meglumina debe ser utilizado únicamente bajo supervisión médica y debe ser administrado por profesionales de la salud entrenados con experiencia técnica en la realización de técnicas radiológicas con amidotrizoato sódico/meglumina.

Posología

La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

Exploración por rayos X

Órgano objetivo	Vía de administración	Dosis/Preparación/Dilución	Concentración	Edad
Esófago	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su volumen de agua	25% solución	Neonatos y lactantes
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		60 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años
Estómago	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su	25% solución	Neonatos y lactantes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		volumen de agua		
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		60 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años
Examen dinámico del tracto gastro intestinal	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su volumen de agua	25% solución	Neonatos y lactantes
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		Máximo. 100 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años
Intestino grueso	Rectal	Hasta 500 ml de dilución Diluido con 5 veces su volumen de agua	16,7% solución	Niños menores de 5 años
		Hasta 500 ml de dilución Diluido con 4-5 veces su volumen de agua	16,7% a 20% solución	Niños de 5 a 18 años
		Hasta 500 ml de dilución Diluido con 3-4 veces su	20% a 25% solución	Adultos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		volumen de agua		
--	--	--------------------	--	--

Tomografía computarizada (TC)

Dependiendo de la zona a estudiar del tracto gastrointestinal, se utiliza la vía oral o la vía rectal.

La exploración puede realizarse tras la administración de 0,5-1,5 litros de solución de amidotrizoato sódico/meglumina a, aproximadamente, el 3% de concentración (30 ml de amidotrizoato sódico/meglumina en 1 litro de agua).

Órgano objetivo	Vía de administración y técnica	Preparación/ Dilución	Concentración	Dosis
Esófago	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución
Estómago	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución
Intestino delgado	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución
Tracto GI distal /Intestino completo	Oral*	30 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 1 litro de agua, o 45 ml de	3% solución	Hasta 1500 ml de solución preparada puede ser administrada

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



		amidotrizoato sódico/meglu mina en 1,5 litros de agua		
Intestino grueso/ Recto	Rectal	15 ml de amidotrizoato sódico/meglu mina en 0,5 litros de agua	3% solución	Hasta 500 ml puede ser administrada

***Puede combinarse la administración oral/rectal.**

En el caso de pediatría, los volúmenes deben ser ajustados. En la tabla de abajo se especifican los volúmenes máximos de la dilución del producto con agua

	Oral		Enema/rectal	
Edad	Amidotrizoato Sódico/ Meglumina	Agua	Amidotrizoato Sódico/ meglumina	Agua
6 meses	3 ml	100 ml	1 ml	50 ml
2 años	6 ml	200 ml	2 ml	100 ml
5 años	9 ml	300 ml	3 ml	150 ml
10 años	15 ml	500 ml	4 ml	200 ml
>10 años	15 ml	500 ml	4 ml	200 ml

Tratamiento del íleo meconial no complicado

Dosis para uso rectal

Amidotrizoato sódico/meglumina puede ser administrado en recién nacidos en forma de enema para el tratamiento no quirúrgico del íleo meconial no complicado. Se aprovecha la alta presión osmótica del medio de contraste: el tejido adyacente se ve forzado a liberar considerable cantidad de fluidos, que luego fluye en los intestinos y disuelve el meconio espeso.

Amidotrizoato sódico/meglumina debe ser diluido de 3-4 veces su volumen en agua. Normalmente se requiere una dosis de 2 a 5 ml de la solución diluida pero en otros casos se requiere más cantidad. La solución debe ser administrada bajo control fluoroscópico.

Amidotrizoato sódico/meglumina asociado a sulfato de bario

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edad	Amidotrizoato sódico/meglumina	Sulfato de bario
De 0 a 5 años	2-5 ml	100 ml
De 5 a 10 años	10 ml	100 ml
De 11 a 18 años	30 ml	Dosis habitual según órgano a estudiar
Adultos	30 ml	Dosis habitual según órgano a estudiar

La proporción de amidotrizoato sódico/meglumina se puede aumentar aún más si resulta necesario (en casos de espasmo pilórico o de estenosis pilórica).

Pacientes caquéticos y de edad avanzada

Exploración por Rayos X: Se recomienda la dosis del adulto diluida con un volumen igual de agua.

Forma de administración

Para el diagnóstico precoz de una perforación o de una anastomosis en el esófago y/o tracto gastrointestinal, el paciente debe ingerir hasta 100 ml de amidotrizoato sódico/meglumina. Si la lesión sospechosa no puede ser identificada con claridad mediante rayos X, se puede utilizar la siguiente prueba como ayuda diagnóstica. Después de 30-60 minutos (posteriormente, si se sospecha que la lesión se localiza en el intestino distal), se debe tomar una muestra de orina, mezclando 5 ml con 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. El medio de contraste que haya sufrido excreción renal aparecerá en las siguientes 2 horas como una formación típica de cristales en el precipitado.

Para el tratamiento del íleo meconial no complicado se recomienda un irrigador y un catéter de goma blando. El retorno del medio de contraste se evita mediante una cinta adhesiva con la que se sujetan los glúteos.

No debe utilizarse un catéter de Foley. La introducción se hará lentamente y bajo constante control radiológico.

La aplicación se considera finalizada tan pronto como amidotrizoato sódico/meglumina pasa al intestino delgado. Con el fin de poder compensar eventualmente una pérdida excesiva de líquido, deberá prepararse, antes de comenzar la aplicación, una perfusión intravenosa de plasma.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de que una hora después de haber retirado el catéter no se haya evacuado de nuevo el medio de contraste, es preciso asegurarse, radiológicamente, de que el intestino no se ha dilatado excesivamente. Ante indicaciones que exijan una operación inmediata, tales como vólvulo intestinal, gangrena, perforación, peritonitis y atresias, no debe aplicarse este método.

Adquisición de imágenes

El tiempo requerido para el vaciamiento gástrico es el mismo que para el sulfato de bario, mientras que el requerido para el llenado del intestino es menor. Cuando se utiliza amidotrizoato sódico/meglumina sólo, el medio de contraste generalmente alcanza el recto después de 2 horas, mientras que la asociación amidotrizoato sódico/meglumina/sulfato de bario puede tardar hasta 3 horas y, en casos aislados, aún más.

El momento más favorable para realizar las exposiciones radiológicas del colon viene indicado por la sensación de necesidad de defecar que experimentan todos los pacientes.

Sobredosis

Las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico producidas por una sobredosificación deben ser corregidas por vía parenteral.

Adicionalmente, la concentración de los principios activos y forma farmacéutica oral fueron incluidos en Norma Farmacológica 1.1.0.0N20

3.1.13.11. BIMATOPROST Y TIMOLOL

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

CONCENTRACIÓN: Bimatoprost 3 mg y Timolol 5 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Solución oftálmica

INDICACIONES:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción de la presión intraocular (IOP) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden adecuadamente a los betabloqueadores tópicos o a los análogos de las prostaglandinas.

CONTRAINDICACIONES:

**Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida asma bronquial o antecedentes de esta patología, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, no controlado con marcapasos.
Insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico.**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, los principios activos (timolol/bimatoprost) pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo, que los observados con los betabloqueantes sistémicos.

La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es inferior que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica.

Trastornos cardíacos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y tratamiento hipotensor con betabloqueantes, deben ser cuidadosamente evaluados y considerarse el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares a fin de detectar cualquier empeoramiento de estas enfermedades o reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, únicamente deben administrarse betabloqueantes con precaución a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares

Se debe tratar con precaución a los pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos (como formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios.

Se han comunicado reacciones respiratorias, incluido el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y únicamente si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Trastornos endocrinos

Los medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con cautela en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a los pacientes que padecen de diabetes lábil porque los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden provocar sequedad ocular. Se debe tratar con precaución a aquellos pacientes con enfermedad corneal.

Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes ya tratados con un agente betabloqueante sistémico. Se debe vigilar la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes tópicos.

Reacciones anafilácticas

Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave pueden presentar reacciones más fuertes

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por la exposición repetida a tales alérgenos o puede que no respondan a la dosis usual de adrenalina que se utiliza para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamiento supresor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Los betabloqueantes oftalmológicos pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p. ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesista de si se está administrando timolol al paciente.

Hepáticas

En pacientes con antecedentes de hepatopatía leve o niveles basales anómalos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina, el bimatoprost no causó ninguna reacción adversa sobre la función hepática durante 24 meses. No hay reacciones adversas conocidas de timolol ocular en la función hepática.

Oculares

Antes de iniciar el tratamiento se deberá informar a los pacientes de la posibilidad de que se produzca crecimiento de las pestañas, un oscurecimiento de la piel de los párpados o periocular y un aumento de la pigmentación marrón del iris, ya que se han observado estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost y la combinación con timolol. El aumento de la pigmentación del iris puede ser permanente y puede dar lugar a diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos. Después de la interrupción del medicamento, puede ser permanente la pigmentación del iris. A los 12 meses de tratamiento, la incidencia de pigmentación del iris fue del 0,2%. A los 12 meses de tratamiento con el colirio de bimatoprost solo, la incidencia fue del 1,5% sin que aumentara después de un tratamiento de 3 años. El cambio de pigmentación se debe al a un mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de éstos. Se desconocen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del iris. Los cambios en el color del iris observados con la administración de bimatoprost pueden pasar desapercibidos durante varios meses o

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. Se ha notificado que la pigmentación del tejido periorbital resulta reversible en algunos pacientes.

Se han notificado casos de edema macular, incluido el edema macular cistoide. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo, cirugía intraocular, oclusiones de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis), debido a que puede agravarse la inflamación.

Inflamación intraocular

Los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis)

Cutáneas

Puede producirse crecimiento de pelo en zonas de la piel expuestas de modo repetido a GANFORT, por lo que es importante aplicar el medicamento como se indica y evitar su contacto con la mejilla y otras zonas de la piel.

Excipientes

El conservante es cloruro de benzalconio, puede causar irritación ocular. Se deben retirar las lentes de contacto antes de la aplicación, dejando al menos un intervalo de 15 minutos antes de volverlas a insertar. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas.

Se ha comunicado que el cloruro de benzalconio provoca queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Por lo que se requiere controlar a los pacientes que reciben tratamiento frecuente o prolongado con el medicamento y que padezcan de ojo seco o tengan la córnea comprometida.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras afecciones

El medicamento no ha sido estudiado en pacientes con afecciones inflamatorias oculares, glaucoma neovascular, inflamatorio, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

En estudios de bimatoprost 0,3 mg/l en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición más frecuente del ojo a más de una dosis diaria de bimatoprost puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Debe vigilarse a los pacientes que utilicen el medicamento con otros análogos de las prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos suficientes o éstos son limitados relativos al uso de la combinación fija de bimatoprost/timolol en mujeres embarazadas.

No debe utilizarse el medicamento durante el embarazo, salvo que resulte claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica.

Bimatoprost

No se dispone de datos clínicos adecuados sobre el uso durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a altas dosis maternotóxicas.

Timolol

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos relativos a malformaciones pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por la vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (p.ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra este medicamento hasta el parto, deberá vigilarse cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida. Los estudios en animales con timolol han mostrado que se produce toxicidad reproductiva a dosis significativamente mayores que las que se usarían en la práctica clínica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Timolol

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, en dosis terapéuticas de timolol en colirio, no resulta probable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica.

Bimatoprost

No se sabe si bimatoprost se excreta a través de la leche materna humana pero se elimina en la leche de la rata lactante. Este medicamento no debería utilizarse por mujeres en el período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de este medicamento sobre la fertilidad en seres humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Al igual que con todas las medicaciones oftálmicas, si se produce visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente deberá esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar máquinas.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Posología

Dosificación recomendada en adultos (incluidas las personas de edad avanzada)

La dosis recomendada es de una gota del medicamento en el(los) ojo(s) afectado(s), administrada una vez al día bien por la mañana o bien por la noche. Debe administrarse todos los días a la misma hora.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos publicados sobre el medicamento sugieren que administrarlo por la noche puede ser más eficaz para reducir la PIO que administrarlo por la mañana. Sin embargo, al considerar si es mejor la administración matutina o la nocturna deben tenerse en cuenta las probabilidades de cumplimiento terapéutico.

Si se olvida una dosis, debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto. La dosis no debe exceder de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Insuficiencia renal y hepática

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto deberá aplicarse con cautela en el tratamiento de tales pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Si se ha de utilizar más de un medicamento oftálmico tópico, cada uno de ellos debe instilarse con un intervalo de al menos 5 minutos.

Cuando se utiliza oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se ve reducida la absorción sistémica, lo que puede reducir los efectos adversos sistémicos y aumentar la actividad local.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios específicos de interacciones con la combinación fija de bimatoprost/timolol.

Existe posibilidad de que se produzcan efectos aditivos resultando en hipotensión, y/o bradicardia marcada cuando una solución oftálmica betabloqueante se administra concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio, guanetidina, bloqueantes beta-adrenérgicos, parasimpaticomiméticos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona) y glucósidos digitálicos por vía oral.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado mayor betabloqueo sistémico (p. ej. menor frecuencia cardiaca, depresión) durante la politerapia con inhibidores de la CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Se ha notificado de modo ocasional midriasis como consecuencia del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

SOBREDOSIS

No es probable que se produzca una sobredosis por vía tópica con este medicamento ni que se asocie a toxicidades.

Bimatoprost

En caso de ingestión accidental del medicamento, puede ser útil la siguiente información: en estudios de dos semanas de duración efectuados en ratas y ratones que recibieron bimatoprost por vía oral, dosis de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Expresada como mg/m² la dosis mencionada es como mínimo 70 veces superior a la dosificación que recibiría un niño de 10 kg de peso al ingerir accidentalmente el contenido de un envase del medicamento.

Timolol

Los síntomas de una sobredosis sistémica de timolol incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, dolor de cabeza, vértigo, falta de aliento y paro cardiaco. Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no se dializa fácilmente.

Si se produce sobredosis, el tratamiento debería ser sintomático y de apoyo.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos que utilizan el medicamento se limitaron a las notificadas previamente para cada uno de los principios activos bimatoprost y timolol. No se han observado nuevas reacciones adversas específicas para este medicamento en los ensayos clínicos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayor parte de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos que utilizaban el medicamento fueron oculares, de intensidad leve y ninguna de ellas fue grave. Basándose en los datos clínicos de 12 meses, la reacción adversa comunicada con más frecuencia fue hiperemia conjuntival (principalmente del orden de traza a leve, y se piensa que no es de origen inflamatorio) en aproximadamente un 26% de los pacientes y condujo a la discontinuación en un 1,5% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con todas las formulaciones de este medicamento (multidosis y unidosis) (dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de severidad decreciente), o en el periodo posterior a la comercialización.

La frecuencia de posibles reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando las siguientes convenciones:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Tabla 1

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida	reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos o síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	No conocida	Insomnio ² , pesadillas ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	cefalea, mareo ²
	No conocida	Disgeusia ²
<i>Trastornos oculares</i>	Muy frecuentes	hiperemia conjuntival
	Frecuentes	queratitis punctata, erosión corneal ² , sensación de ardor ² , irritación de la conjuntiva ¹ , prurito ocular, sensación de escozor en el ojo ² , sensación de cuerpo extraño, sequedad de los ojos, eritema palpebral, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular ² , alteración de la visión ² , prurito palpebral, empeoramiento de la agudeza visual ² , blefaritis ² , edema palpebral, irritación ocular, aumento del lagrimeo, crecimiento de las pestañas
	Poco frecuentes	Iritis ² , edema conjuntival ² , dolor de los párpados ² , sensación anómala en el ojo ¹ , astenopía, triquiasis ² , hiperpigmentación del iris ² , surco parpebral más profundo, retracción del párpado ² , decoloración de las pestañas (oscurecimiento) ¹
	No conocida	edema macular cistoide ² , inflamación de los ojos, visión borrosa ²

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos cardiacos</i>	No conocida	bradicardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	rinitis ²
	Poco frecuentes	disnea
	No conocida	broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente) ² , asma
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	pigmentación palpebral ² , hirsutismo ² , hiperpigmentación de la piel (periocular)
	No conocida	alopecia ²
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	No conocida	fatiga

1Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación unidosis de Ganfort

2Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación multidosis de Ganfort

Al igual que sucede con otros medicamentos oftálmicos tópicos, (bimatoprost/timolol) se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede provocar reacciones adversas similares a las observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de las reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es inferior que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica.

Con cada uno de los principios activos (bimatoprost o timolol) se han visto reacciones adversas adicionales, que pueden también producirse potencialmente con este medicamento y que se enumeran a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas sistémicas, incluida anafilaxis ¹
<i>Trastornos metabólicos y de la nutrición</i>	hipoglucemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	depresión ¹ , pérdida de memoria ¹ , alucinación ¹
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	síncope ¹ , accidente cerebrovascular ¹ , aumento de los signos y síntomas de miastenia grave ¹ , parestesia ¹ , isquemia cerebral ¹
<i>Trastornos oculares</i>	disminución de la sensibilidad corneal ¹ , diplopia ¹ , ptosis ¹ , desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración (ver sección 4.4) ¹ , queratitis ¹ , blefaroespasmos ² , hemorragia retiniana ² , uveítis ²
<i>Trastornos cardíacos</i>	bloqueo aurículoventricular ¹ , paro cardíaco ¹ , arritmia ¹ , insuficiencia cardíaca ¹ , insuficiencia cardíaca congestiva ¹ , dolor en el pecho ¹ , palpitaciones ¹ , edema ¹
<i>Trastornos vasculares</i>	hipotensión ¹ , hipertensión ² , fenómeno de Raynaud ¹ , manos y pies fríos ¹
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	exacerbación del asma ² , exacerbación de la EPOC ² , tos ¹
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	náuseas ^{1,2} , diarrea ¹ , dispepsia ¹ , sequedad de la boca ¹ , dolor abdominal ¹ , vómitos ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	erupción psoriasiforme ¹ o exacerbación de la psoriasis ¹ , erupción cutánea ¹

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	mialgia ¹
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	disfunción sexual ¹ , disminución de la libido ¹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia ^{1,2}
<i>Exploraciones complementarias</i>	valores anómalos de las pruebas de la función hepática (LFT) ²

1Reacciones adversas observadas con timolol

2Reacciones adversas observadas con bimatoprost

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfato

Se han notificado muy raramente casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfato en algunos pacientes con córneas gravemente dañadas.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 11.3.6.0.N60

3.1.13.12. CARBÓMERO 974P

Radicado : 20191161099

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Carbómero 974P en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN:

Cada g contiene 2,5 mg de Carbómero 974P (250 mg/100 g)

Cada g contine 2 mg de Carbómero 974P (200 mg/100 g)

FORMA FARMACÉUTICA:

Gel oftálmico

INDICACIONES:

Para casos de resequedad ocular y como sustituto lacrimal en todos aquellos casos y situaciones que presenten una deficiente o inapropiada humectación de la superficie ocular.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Los usuarios de lentes de contacto no deben aplicarse este medicamento mientras estén usando los lentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros de queratitis punteada y / o queratitis ulcerosa con cloruro de benzalconio, que se usa comúnmente como conservante en productos oftálmicos.

El cloruro de benzalconio puede adsorberse a los lentes de contacto y tomar un color amarillo.

Se debe recomendar a los pacientes que esperen 30 minutos después de la instilación del medicamento, antes de usar lentes de contacto.

Si los síntomas persisten o empeoran, el médico debe volver a examinar al paciente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

El uso de este medicamento no se ha estudiado en mujeres embarazadas y durante la lactancia. Por lo tanto, este se prescribirá con precaución en mujeres embarazadas o durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La visión puede persistir borrosa durante unos minutos después de la instilación del medicamento. En este caso, se debe recomendar al paciente que no conduzca ni maneje maquinaria hasta que se restablezca la visión normal.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Vía oftálmica

Adultos (incluidos los ancianos):

Aplicar una gota de gel en el fondo de saco conjuntival inferior, 1 a 4 veces al día, dependiendo de los trastornos oculares.

Niños y adolescentes hasta la edad de 18 años:

La seguridad y la eficacia de este medicamento a la dosis recomendada para adultos se ha establecido por experiencia clínica, pero no hay datos disponibles de estudios clínicos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la instilación, se recomienda colocar el frasco del medicamento verticalmente y taparlo, para facilitar la formación de gotas durante el próximo uso.

No toque el ojo con la punta del frasco. Vuelva a tapar el frasco después de su uso.

INTERACCIONES:

Si el tratamiento es concomitante con otras gotas para los ojos, espere 15 minutos entre las dos instilaciones. Este medicamento debe ser el último producto aplicado.

SOBREDOSIS

Una posible sobredosis ocular u oral no tendría consecuencias clínicas graves.

REACCIONES ADVERSAS:

Los siguientes son los síntomas posibles: de sensación de hormigueo o ardor, lagrimeo ligero y transitorio.

Posibilidad de pasar alteraciones visuales después de la instilación hasta que el gel se distribuya uniformemente en la superficie del ojo.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

3.1.13.13. DANTROLENO

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

Concentración:
20mg/vial

Forma farmacéutica:
Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el manejo de las crisis de Hipertermia Maligna en todas las edades.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes

Advertencias y Precauciones:

El uso de Dantroleno intravenoso en el tratamiento de la hipertermia maligna no es un sustituto de medidas de apoyo previamente conocidas. Estas medidas deben ser individualizadas, pero generalmente será necesario suspender los agentes desencadenantes sospechosos, aumentar los requerimientos de oxígeno, manejar la acidosis metabólica, monitorizar los signos vitales, el gasto urinario, controlar el desequilibrio hidroelectrolítico.

Precauciones:

Generales:

Debido al alto pH de la formulación intravenosa de Dantroleno y al potencial de tejido necrosis, se debe tener cuidado para evitar la extravasación de la solución intravenosa en el tejidos circundantes.

Cuando el manitol se usa para el tratamiento de las complicaciones tardías de la hipertermia maligna se deben tomar los 3 g de manitol necesarios para disolver cada 20 mg de Dantroleno para inyección.

Periódicamente, es apropiado informar a los pacientes que reciben Dantroleno Intravenoso que síntomas de debilidad muscular deben ser esperado después de la operación (es decir, disminución de la fuerza de agarre y debilidad de los músculos de las piernas, especialmente bajando escaleras). Además, pueden notarse síntomas como "aturdimiento" que pueden persistir hasta por 48 horas.

Se debe tener precaución durante la ingesta de comidas durante el día ya que se han reportado casos de dificultad para tragar y ahogo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Categoría C. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dantroleno intravenoso debe usarse solo en el contexto de riesgo potencial que justifique el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

No hay datos disponibles sobre el uso de dantroleno en madres lactantes. Dantroleno ha sido detectado en la leche materna humana.

Uso en ancianos

En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa teniendo en cuenta los parámetros de: la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Hepatotoxicidad

Aunque es menos probable que ocurra con Dantroleno IV administrado a corto plazo por hipertermia maligna potencialmente mortal, disfunción hepática, insuficiencia hepática fatal, puede ocurrir con el uso de dantroleno, y está relacionado con la dosis y la duración de la terapia. Con las cápsulas de dantroleno sódico: el dantroleno sódico tiene un potencial de hepatotoxicidad, y no debe usarse en condiciones diferentes a las recomendadas. Hepatitis sintomática (mortal y no fatal) se ha informado a varios niveles de dosis del medicamento. La incidencia reportada en pacientes que reciben 400 mg / día es mucho menor que en aquellos que toman dosis de 800 mg / día incluso en forma esporádica.

Lesión hepática grave:

Se han presentado casos de disfunción hepática como lo demuestran solo las anormalidades de la química sanguínea (elevaciones enzimáticas de la función hepática). La hepatitis manifiesta ha ocurrido a diferentes intervalos después del inicio de la terapia, pero ha sido observado con mayor frecuencia entre el tercer y duodécimo mes de terapia. El riesgo de lesión hepática parece ser mayor en mujeres, en pacientes mayores de 35 años y en pacientes que utilizan otros medicamentos además del dantroleno sódico. El dantroleno sódico solo debe usarse con monitorización adecuada de la función hepática SGOT o SGPT. Pueden ocurrir trastornos hepáticos fatales y no fatales de tipo idiosincrásico o de hipersensibilidad con terapia de dantroleno sódico.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial de dantroleno debe ser de 1 mg / kg. Si las anormalidades fisiológicas y metabólicas persisten o reaparecen, esta dosis puede repetirse hasta una dosis acumulativa de 10 mg / kg. Si se produce una recaída o recurrencia, se debe volver a administrar dantroleno con la última dosis efectiva. La dosis efectiva para revertir la crisis depende directamente del grado de susceptibilidad individual a la hipertermia maligna, la cantidad y el tiempo de exposición al agente desencadenante, y el tiempo transcurrido entre el inicio de la crisis y el inicio del tratamiento.

Pacientes Pediátricos:

La experiencia hasta la fecha indica que la dosis para niños es la misma que para adultos.

Forma de administración:

El Dantroleno sódico se administra por vía intravenosa.

Preparación:

Cada vial de Dantroleno para inyección debe reconstituirse agregando 60 ml de agua estéril para inyecciones (sin un agente bacteriostático), y el vial se agita hasta que la solución es transparente. El contenido del vial debe protegerse de la luz directa y utilizarse dentro de las 6 horas posteriores a la reconstitución. Almacene las soluciones reconstituidas a temperatura ambiente controlada (15 ° C - 25 ° C). Almacenar sin reconstituir producto por debajo de 25 ° C y evite la exposición prolongada a la luz.

Vía de Administración:

Intravenosa

Interacciones:

Ni el fenobarbital ni el diazepam parecen afectar el metabolismo del dantroleno. Se ha informado colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia marcada en pacientes que recibieron dantroleno en combinación con bloqueadores de los canales de calcio. Se recomienda no utilizar la combinación de bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo) y dantroleno sódico por vía intravenosa, durante el tratamiento de la crisis de hipertermia maligna.

La administración de dantroleno puede potenciar el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en la administración concomitante de agentes tranquilizantes. Dantroleno causa mareos, somnolencia y debilidad; el alcohol y otros depresores del SNC pueden intensificar este efecto.

Reacciones adversas:

Ha habido informes ocasionales de muerte después de crisis de hipertermia maligna incluso cuando se trata con dantroleno intravenoso; las cifras de incidencia no están disponibles. La mortalidad previa al dantroleno en los casos de hipertermia maligna fue aproximadamente del 50%. La mayoría de estas muertes se deben a: retraso en el tratamiento, dosis inadecuada, falta de terapia de apoyo, enfermedad intercurrente y / o desarrollo de complicaciones tardías como la enfermedad renal o coagulopatía intravascular diseminada.

Hay informes poco frecuentes de edema pulmonar que se desarrolla durante el tratamiento de la crisis de MH, ha habido informes de tromboflebitis, la incidencia de esta complicación es desconocida.

Ha habido informes raros de urticaria y eritema posiblemente asociados con la administración de dantroleno sódico intravenoso y al menos un caso de anafilaxia. La administración de dantroleno sódico intravenoso a voluntarios humanos está asociada con disminución de fuerza y debilidad, así como somnolencia y mareos. Las reacciones graves reportadas con dantroleno oral crónico como: hepatitis, convulsiones y derrame pleural con eosinofilia asociada, pericarditis se han informado en pacientes tratados con dantroleno intravenoso para hipertermia maligna a corto plazo.

Sobredosis:

La intoxicación mortal con este agente es rara y no se establecen dosis letales. El principal efecto tóxico es la depresión del SNC y, en casos graves, el coma. La depresión respiratoria puede ocurrir en pacientes con depresión del SNC. No hay un conjunto conocido de síntomas con sobredosis aguda. Los Síntomas que pueden ocurrir en caso de sobredosis pero en menor grado: letargo, alteraciones en el estado de conciencia (coma), vómitos, diarrea y cristaluria. Se puede desarrollar taquicardia leve e hipotensión. Por lo que se debe monitorizar la función respiratoria y cardiovascular.

Condición de Venta:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Con formula facultativa.

3.1.13.14. ISOCONAZOL NITRATO

Radicado : 20181236934
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Procaps S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante correspondencia radicado No. 20181236934 del 29/11/2019 aclarar la información farmacológica del medicamento con principio activo Isoconazol Nitrato 600 mg y forma farmacéutica óvulo.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada óvulo contiene isoconazol nitrato 600 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Óvulo

INDICACIONES

Coadyuvante en el tratamiento de infecciones micóticas vaginales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Para evitar reinfecciones se aconseja utilizar ropa interior de algodón que se debe cambiar y hervir diariamente. Las toallas deben hervirse también después de cada utilización. En la semana que sigue a la aplicación del óvulo no deben practicarse lavados vaginales. Si la infección se acompaña de vulvitis, se recomienda el tratamiento externo adicional y se recomienda el tratamiento simultáneo del varón.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos de los excipientes contenidos en el óvulo pueden reducir la eficacia de productos de látex como los condones y los diafragmas.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad:

Embarazo: La experiencia del empleo de preparados que contienen isoconazol durante el embarazo, no indica riesgos teratogénicos en humanos. Adminístrese con precaución en el primer trimestre de embarazo.

Lactancia: Se desconoce si el isoconazol/nitrato de isoconazol es excretado en la leche humana. No es posible descartar un riesgo de exposición en el infante amamantando.

Fertilidad: Los datos preclínicos no indicaron un riesgo para la fertilidad.

Pacientes pediátricos:

No son necesarios ajustes de la dosis cuando los óvulos son administrados a adolescentes.

Pacientes geriátricos:

No son necesarios ajustes de la dosis cuando los óvulos son administrados a pacientes geriátricos.

Empleo en insuficiencia renal y hepática:

Dado el escaso índice de absorción y el corto tiempo de administración del preparado, no se han establecido medidas especiales en estos casos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:

No tiene influencia sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vaginal

DOSIFICACIÓN:

El óvulo se introducirá profundamente en la vagina. Es recomendable realizar la aplicación antes de acostarse, en posición de decúbito supino (sobre la espalda), empleando los dediles incluidos en el envase. El tratamiento no debe ser practicado durante la menstruación.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de 1 día: se utiliza un óvulo (con contenido de 600 mg de isoconazol) como una dosis única.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones. El tratamiento concomitante con nitrato de isoconazol intravaginal y anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo, warfarina) puede derivar en un incremento de las concentraciones plasmáticas del anticoagulante.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia para medicamentos con principio activo isoconazol incluyeron irritación, ardor y prurito en el lugar de aplicación.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, las cuales son indicadas en la siguiente tabla, se definen acorde a la convención de frecuencia del Diccionario Médico para Actividades

Regulatorias (MedDRA): frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) raramente frecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que han sido identificadas exclusivamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las cuales no pudo estimarse una frecuencia son enlistadas bajo “frecuencia desconocida”.

Clase de sistema u órgano	Frecuentes	Poco frecuentes	Raramente frecuentes	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales		Náuseas		
Trastornos generales y reacciones en el	Ardor en el lugar de aplicación,		Eccema en el lugar de aplicación	Vesículas en el lugar de aplicación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

lugar de administración	prurito en el lugar de aplicación, irritación en el lugar de aplicación			
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal		Dolor vulvovaginal, hinchazón vulvovaginal, eritema vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad en el lugar de la aplicación

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

3.1.13.15. NAPROXENO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos NAPROXENO + CAFEÍNA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN:

Cada cápsula blanda contiene 250 mg de Naproxeno + 65mg de Cafeína

Cada tableta contiene 220 mg de Naproxeno + 50 mg de Cafeína

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Cada cápsula blanda contiene 220 mg de Naproxeno + 65 mg de Cafeína

FORMA FARMACÉUTICA:

**Cápsula blanda
Tableta**

INDICACIONES:

Analgésico

CONTRAINDICACIONES:

**Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a sus excipientes.
Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINEs.
Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria.
Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)
Disfunción hepática severa
Insuficiencia renal grave
Durante el tercer trimestre del embarazo y lactancia
Niños menores de doce (12) años**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

**Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
Puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumenta el riesgo de sangrado con los antiagregantes plaquetarios. No emplear este medicamento por más de 3 días para la fiebre o por más de 5 días para el dolor, excepto por prescripción médica. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico. Se recomienda evitar el consumo simultáneo con alcohol.**

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede ocurrir

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja y el tiempo más corto posible. Se debe vigilar la aparición de síntomas que sospechen estos eventos, incluso sin antecedentes.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de ácido acetilsalicílico mitigue el mayor riesgo de eventos trombóticos CV graves asociados con el uso de AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y AINEs, como el naproxeno, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.

Cirugía de bypass coronario:

El uso de naproxeno está contraindicado en la cirugía de bypass coronario.

Pacientes con un infarto al miocardio reciente:

Evite el uso de naproxeno en pacientes con un infarto al miocardio reciente, a menos que los beneficios superen el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes de trombosis. Si se utiliza en pacientes con un infarto al miocardio reciente, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Los AINEs, incluido el naproxeno, causan eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, sangrado, ulceración y perforación del esófago, el estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia.

Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso gastrointestinal superior grave con el tratamiento con AINEs es sintomático. Se produjeron úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia grave o perforación causadas por AINEs en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en aproximadamente el 2% -4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, incluso la terapia con AINEs a corto plazo no está exenta de riesgos.

Factores de riesgo para sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y / o sangrado gastrointestinal que usaron AINEs tenían un riesgo de 10 veces mayor de desarrollar sangrado gastrointestinal que los pacientes sin estos factores de riesgo. Otros factores que

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINES incluyen una duración más prolongada de la terapia; uso concomitante de corticosteroides orales, ácido acetilsalicílico, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general de salud. La mayoría de los informes posteriores a la comercialización de eventos gastrointestinales fatales ocurrieron en pacientes ancianos o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y / o coagulopatía tienen un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Para estos pacientes, así como aquellos con sangrado GI activo, considere terapias alternativas que no sean AINES. Para minimizar los riesgos gastrointestinales evite la administración de más de un AINE a la vez.

Se debe vigilar signos y síntomas de ulcera o sangrado durante el tratamiento con aines. Si se sospecha se debe suspender inmediatamente.

Los AINES deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología.

Hepatotoxicidad:

Se han notificado elevación de enzimas hepáticas tres veces o más por encima del límite superior normal, lesiones hepáticas graves en ocasiones fatales, incluyendo hepatitis fulminantes, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar los signos y síntomas de hepatotoxicidad (p. Ej., náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas similares a la gripe). Si aparecen signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción, etc.), suspenda inmediatamente el naproxeno y realice una evaluación clínica del paciente.

Hipertensión:

Los AINES, incluyendo el naproxeno, pueden conducir a un nuevo inicio de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINES. Se debe monitorear la presión arterial durante el inicio del tratamiento y durante el curso de la terapia.

Insuficiencia cardíaca y edema:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINEs aumenta el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs. El uso de naproxeno puede alterar los efectos cardiovasculares de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas condiciones médicas [por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)]. El uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva está contraindicado.

Toxicidad renal e hipercalcemia:

Toxicidad renal

La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINEs puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, en segundo lugar, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA o BRA, y los ancianos. La interrupción de la terapia con AINEs generalmente es seguida por la recuperación al estado de pretratamiento.

Naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se debe corregir el estado del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar el tratamiento con naproxeno. Supervisar la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de naproxeno.

Hipercalcemia

Se han informado aumentos en la concentración sérica de potasio, incluida la hipercalcemia, con el uso de AINE, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado hiporeninémico-hipoaldosteronismo.

Reacciones anafilácticas:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El naproxeno se ha asociado con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin hipersensibilidad conocida al naproxeno y en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico.

Busque ayuda de emergencia si ocurre una reacción anafiláctica.

Reacciones cutáneas graves:

Los AINEs, incluido el naproxeno, pueden causar reacciones adversas graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y sobre la interrupción del uso de naproxeno en la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. El naproxeno está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINEs.

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal

El naproxeno puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal. El naproxeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Toxicidad hematológica:

Se ha producido anemia en pacientes tratados con AINEs. Esto puede deberse a una pérdida de sangre, retención de líquidos o un efecto no descrito sobre la eritropoyesis. Si se presenta signos o síntomas de anemia, se debe monitorizar el cuadro hemático.

Los AINEs, incluido el naproxeno, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos.

Las afecciones comórbidas, como los trastornos de la coagulación o el uso concomitante de warfarina y otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de norepinefrina serotonina (IRSN) pueden aumentar este riesgo. Monitoree a estos pacientes para detectar signos de sangrado.

Enmascaramiento de la inflamación y la fiebre:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La actividad farmacológica del naproxeno puede enmascarar signos de infección. Requiere vigilancia.

Efectos oculares:

Se han encontrado eventos adversos oculares en estudios en animales. Se debe realizar seguimiento y suspender si se presenta algún síntoma ocular.

Precauciones relacionadas a la cafeína:

Se recomienda limitar el uso de medicamentos, alimentos y bebidas que contienen cafeína. Trastornos psiquiátricos subyacentes pueden estar asociados al consumo excesivo de cafeína.

Dolor de espalda crónico (puede ocurrir con dosis altas frecuentes)

Debido a su efecto relajante sobre la unión esofago-gástrica, la cafeína puede empeorar el reflujo gastroesofágico.

La cafeína debe usarse con precaución en caso de alteraciones del ritmo cardíaco, epilepsia o hipertiroidismo.

La combinación con otros estimulantes del sistema nervioso central expone a un riesgo de potenciación de la toxicidad

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

Se debe administrar con precaución en el primer y segundo trimestre, evaluando el riesgo beneficio. Se ha evidenciado un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardiacas y gastrosquisis. Si se utiliza en pacientes que intentan quedar en embarazo debe utilizarse la menor dosis, en el menor tiempo posible.

Tercer trimestre de la gestación: está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo por su efecto toxico cardio pulmonar con riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar, disfunción renal o falla renal con oligo hidramnios, hemorragia, e inhibiciones de las contracciones uterinas que retrasan o prolongan el parto.

Fertilidad

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de naproxeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Parto

No se recomienda el uso de naproxeno en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

Lactancia

Se ha detectado el anión naproxeno en la leche de las madres lactantes. Naproxeno se encuentra contraindicado en la lactancia.

Ancianos

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado.

Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución cuando se requieren dosis altas y se puede requerir algún ajuste de la dosis en estos pacientes; en pacientes con insuficiencia hepática severa se encuentra contraindicado.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de productos que contienen naproxeno en pacientes con insuficiencia renal de moderada y se encuentra contraindicado en insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes experimentan somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con este medicamento. Los pacientes que sufran estos efectos u otros similares deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Tomar 1 o 2 cápsulas o tabletas inicialmente, continuar 1 cada 12 horas. Dolores crónicos: 1 cápsula o tableta blanda cada 12 horas. Dosis mayores según indicación médica.

No exceder la dosis diaria máxima de 4 cápsulas o tabletas blandas.

No tomar por más de 5 días para el dolor excepto por indicación médica, si el dolor no cede se debe consultar al médico.

INTERACCIONES:

Interacciones asociadas a naproxeno:

El uso concomitante con otros aines no ha demostrado eficacia y si aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal y otros eventos adversos, por lo que no se recomienda. Se debe advertir a los pacientes.

Ácido acetilsalicílico

No se ha demostrado mayor efecto terapéutico, y si aumenta los eventos adversos gastrointestinales y sangrado. Naproxeno no es un sustituto de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la protección cardiovascular.

Medicamentos que interfieren con la hemostasia.

El naproxeno y los anticoagulantes como la warfarina tienen un efecto sinérgico sobre el sangrado. El uso concomitante de naproxeno y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con el uso de cualquiera de los dos fármacos.

La liberación de serotonina por plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Se ha demostrado que el uso concomitante de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y un aine puede potenciar el riesgo de sangrado más que un aine solo. Se debe vigilar a los pacientes con el uso concomitante con

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina para detectar signos de sangrado

Inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina y bloqueadores beta

Los aines pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) o los betabloqueantes (incluido el propranolol).

En los pacientes ancianos, con insuficiencia de volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con insuficiencia renal, la coadministración de un AINE con inhibidores de la ECA o BRA puede provocar un deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe monitorizar la presión arterial. En pacientes con compromiso de la función renal debe realizarse seguimiento, así como corregir la deshidratación.

Diuréticos:

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, mostraron que los AINEs reducían el efecto natriurético de los diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida) y diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de los AINEs de la síntesis de prostaglandinas renales.

Durante el uso concomitante de naproxeno con diuréticos, observe a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal, además de asegurar la eficacia diurética, incluyendo efectos antihipertensivos.

Digoxina

Se ha informado que el uso concomitante de naproxeno con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la semivida de la digoxina. Se debe monitorizar los niveles séricos.

Litio:

El uso concomitante con litio puede aumentar el nivel plasmático de litio. Se debe vigilar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de AINEs y metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal), se debe monitorizar los eventos adversos del metotrexate.

Ciclosporina

El uso concomitante de naproxeno y ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe monitorizar la función renal.

Pemetrexed

El uso concomitante de naproxeno puede incrementar el riesgo de mielosupresión asociada a pemetrexed, renal y toxicidad gastrointestinal. Los AINEs con eliminación corta deben evitarse por dos días antes y dos días después a la administración de pemetrexed. En AINEs con semivida más largas este tiempo es de 5 días.

Antiácidos y sucralfato

La administración concomitante de algunos antiácidos (óxido de magnesio o hidróxido de aluminio) y sucralfato puede retrasar la absorción del naproxeno.

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción del naproxeno.

Probenecid

Probenecid administrado simultáneamente aumenta los niveles plasmáticos de anión naproxeno y prolonga significativamente su vida media plasmática.

Otras drogas ligadas a la albúmina

El naproxeno está altamente ligado a la albúmina plasmática; por lo tanto, tiene un potencial teórico para la interacción con otros fármacos ligados a la albúmina tales como anticoagulantes de tipo cumarina, sulfonilureas, hidantoínas, otros aines y aspirina.

Se requiere seguimiento y considerar el ajuste de dosis.

Interacciones de prueba laboratorio

Tiempos de sangrado

Naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prueba porter-silber

La administración de naproxeno puede dar como resultado un aumento de los valores urinarios de los esteroides 17-cetogénicos debido a una interacción entre el fármaco y / o sus metabolitos con el m-di-nitrobenceno utilizado en este ensayo. Se recomienda interrumpir el tratamiento con naproxeno por 72 horas.

Intervención: aunque las mediciones de 17-hidroxi-corticosteroides (prueba de porter-silber) no parecen estar alteradas artificialmente, se sugiere que el tratamiento con naproxeno se interrumpa temporalmente 72 horas antes de que se realicen las pruebas de la función suprarrenal si se va a usar la prueba porter-silber.

Los ensayos urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA)

El naproxeno puede interferir con algunos análisis urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

Interacciones asociadas a cafeína

Como la cafeína se encuentra naturalmente en el té, el café y el chocolate, y en algunas bebidas carbonatadas existe la posibilidad de que los usuarios tomen más de los 400 mg / día de cafeína recomendados por día. Por lo tanto, los usuarios deben tener en cuenta las fuentes dietéticas de cafeína y asegurarse no exceder la dosis máxima establecida para el medicamento.

Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.

La cafeína, un estimulante del SNC, tiene un efecto antagonista hacia la acción de sedantes y tranquilizantes. La cafeína ejerce una inhibición competitiva del metabolismo de clozapina. Por lo tanto, clozapina y cafeína no deben usarse simultáneamente.

La cafeína puede aumentar la presión arterial y contrarresta la acción hipotensora de los bloqueadores beta como atenolol, metoprolol, oxprenolol y propranolol. Este producto no debe usarse al mismo tiempo que los betabloqueantes.

El disulfiram aumenta la eliminación de cafeína hasta en un 50%. Se debe evitar el uso concomitante de disulfiram y cafeína.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de litio y cafeína puede causar un aumento pequeño a moderado en los niveles de litio en suero. Se debe evitar el uso concomitante.

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa pueden aumentar los efectos estimulantes de la cafeína.

Methoxsalen reduce la eliminación de cafeína y puede aumentar los efectos de la cafeína.

La fenitoína duplica la eliminación de cafeína, aunque la cafeína no afecta el metabolismo de la fenitoína.

La teofilina y la cafeína comparten la misma vía metabólica, lo que aumenta los tiempos de eliminación de la teofilina cuando se usa simultáneamente con la cafeína. Se debe evitar el uso concomitante.

La levotiroxina, como la cafeína, puede aumentar la presión arterial y, por lo tanto, estos dos ingredientes activos no deben usarse simultáneamente.

La efedrina y la cafeína interactúan produciendo efectos cardiovasculares significativos. Por lo tanto, se debe evitar la cafeína cuando se toma efedrina.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas asociadas a Naproxeno:

En pacientes que toman naproxeno en ensayos clínicos, las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en aproximadamente 1% a 10% de los pacientes fueron:

Experiencias gastrointestinales (GI), que incluyen: ardor de estómago *, dolor abdominal *, náuseas *, estreñimiento *, diarrea, dispepsia, estomatitis.

Sistema nervioso central: dolor de cabeza *, mareos *, somnolencia *, aturdimiento, vértigo

Dermatológico: prurito (picazón) *, erupciones cutáneas *, equimosis *, sudoración, púrpura

Sentidos especiales: tinnitus *, trastornos visuales, trastornos auditivos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cardiovascular: edema *, palpitaciones

General: disnea *, sed

*** Incidencia de reacción informada entre 3% y 9%. Las reacciones que ocurren en menos del 3% de los pacientes no están marcadas.**

En pacientes que toman AINEs, las siguientes experiencias adversas también se han informado en aproximadamente 1% a 10% de los pacientes.

Experiencias gastrointestinales (GI): flatulencia, hemorragia / perforación macroscópica, úlceras gastrointestinales (gástricas / duodenales), vómitos.

General: función renal anormal, anemia, enzimas hepáticas elevadas, aumento del tiempo de hemorragia, erupciones.

Las siguientes son reacciones adversas adicionales informadas en <1% de los pacientes que toman naproxeno durante los ensayos clínicos.

Gastrointestinales: pancreatitis, vómitos.

Hepatobiliar: ictericia

Hemático y linfático: melena, trombocitopenia, agranulocitosis

Sistema nervioso: incapacidad para concentrarse

Dermatológico: erupciones cutáneas.

Experiencia posterior a la comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de naproxeno. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las siguientes son reacciones adversas adicionales informadas en <1% de los pacientes que toman naproxeno durante los ensayos clínicos y en los informes posteriores a la comercialización.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuerpo en general: reacciones anafilactoides, edema angioneurótico, trastornos menstruales, pirexia (escalofríos y fiebre)

Cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, vasculitis, hipertensión, edema pulmonar

Gastrointestinales: inflamación, sangrado (a veces mortal, particularmente en los ancianos), ulceración, perforación y obstrucción del tracto gastrointestinal superior o inferior. Esofagitis, estomatitis, hematemesis, colitis, exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Hepatobiliar: pruebas de función hepática anormales, hepatitis (algunos casos han sido fatales).

Hemático y linfático: eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica.

Metabólico y nutricional: hiperglucemia, hipoglucemia

Sistema nervioso: depresión, anormalidades del sueño, insomnio, malestar general, mialgia, debilidad muscular, meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones.

Respiratorio: neumonitis eosinofílica, asma.

Dermatológico: alopecia, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, erupción fija por fármacos, liquen plano, reacción pustular, lupus eritematoso sistémico, reacciones ampollas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis fotosensible, reacciones de fotosensibilidad, incluidos casos raros parecidos a porfiria cutánea tarda (pseudoporfiria) o epidermolisis ampollosa. Si se produce fragilidad de la piel, ampollas u otros síntomas sugestivos de pseudoporfiria, se debe suspender el tratamiento y controlar al paciente.

Sentidos especiales: discapacidad auditiva, opacidad corneal, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiledema

Urogenital: nefritis glomerular, hematuria, hipercalcemia, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, enfermedad renal, insuficiencia renal, necrosis papilar renal, creatinina sérica elevada

Reproducción (femenina): infertilidad

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que toman AINEs, las siguientes experiencias adversas también se han informado en <1% de los pacientes:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis, reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Cardiovascular: hipertensión, taquicardia, síncope, arritmia, hipotensión, infarto de miocardio

Gastrointestinales: boca seca, esofagitis, úlceras gástricas / pépticas, gastritis, glositis, eructos.

Hepatobiliar: hepatitis, insuficiencia hepática

Hemático y linfático: sangrado rectal, linfadenopatía, pancitopenia.

Metabólico y nutricional: cambios de peso

Sistema nervioso: ansiedad, astenia, confusión, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, convulsiones, coma, alucinaciones.

Respiratorio: asma, depresión respiratoria, neumonía.

Dermatológico: dermatitis exfoliativa.

Sentidos especiales: visión borrosa, conjuntivitis.

Urogenital: cistitis, disuria, oliguria / poliuria, proteinuria.

Reacciones adversas asociadas a la cafeína

Con las dosis recomendadas, normalmente no se observan efectos indeseables en individuos sanos. Sin embargo, algunos usuarios que son sensibles a la cafeína pueden experimentar efectos comúnmente vistos en dosis más altas. Estos incluyen temblor, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, dolor de cabeza, tinnitus, arritmia y taquicardia, diuresis, trastornos gastrointestinales y respiración elevada. Las personas que experimentan estos efectos deben dejar de tomar este producto y cualquier cafeína incluida en la dieta.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después del uso regular de cafeína, el cese de la ingesta puede provocar síntomas de abstinencia que pueden durar hasta una semana y que incluyen dolor de cabeza, cansancio y disminución del estado de alerta.

CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa.

3.1.13.16. PIROXICAM

Radicado : 20201052806
Fecha : 05/03/2020

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.

3.1.13.17. CIPROFLOXACINO SOLUCION PARA INFUSIÓN

Radicado : 20191220748 / 20191220750 / 20191220753
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Bayer A.G

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.

3.1.13.18. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

Radicado : 20191204717

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. NIDOLON COOL GEL - NIMESULIDA

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado: 20191242821
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el tema de la referencia debe ser estudiado en las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

3.3.2. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20201026915
Fecha : 12/02/2020
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir la Anfotericina B Liposomal en el listado de medicamentos que deben presentar estudios de bioequivalencia y adicionalmente, aprobar el producto AmBisome dentro del listado de productos comparadores de referencia para los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos que contengan Anfotericina B Liposomal, de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2006.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no considera la inclusión del producto anfotericina b liposomal en el listado de medicamentos que deben presentar estudios de bioequivalencia de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que trata de un producto administrado por vía intravenosa lo cual no impide que un producto multifuente deba allegar en su momento suficiente información de eficacia y seguridad que demuestre un perfil comparable.

3.3.3. RALTEGRAVIR

Radicado : 20201053977

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 06/03/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se considere la inclusión del principio activo Raltegravir en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

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.

**3.3.4. CETIRAX POPS 2,5 MG
CETIRAX POPS 5 MG
CETIRAX POPS 10 MG
ALLERZITINA POPS 2.5 MG
ALLERZITINA POPS 5 MG
ALLERZITINA POPS 10 MG
PAINLESS 100 MG POPS
PAINLESS DOLOR 50 MG POPS
SYNT POPS
VITA C POPS MK 500MG**

Expediente : 20137494 / 20137497 / 20137495 / 20132761 / 20132759
20123445 / 20148738 / 20134161 / 20130232 / 20109832
Radicado : 2017174868 / 2017174887 / 2017174878 / 2017124766 / 2017124751
2017124714 / 20181153119 / 20181153099 / 20181107451 / 2016068228
Fecha : 06/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Químicasolicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

1. Si es apropiado y recomendable el uso del componente “popping candy sugar free” o similar en la composición de medicamentos, en cualquier condición de venta y para administración en población pediátrica y adultos.
2. Si la forma farmacéutica “granulado oral” (que no se reconstituye) es adecuada para la administración de medicamentos en población pediátrica.
3. Si es adecuado incluir en el nombre de los medicamentos el término “POPS”.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de concesión de los registros sanitarios de los productos en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a cada una de las consideraciones:

-Es apropiado y recomendable el uso del componente “popping candy sugar free” o similar en la composición de medicamentos, en cualquier condición de venta y para administración en población pediátrica y adultos.

RTA: No es apropiado, puede inducir un uso inadecuado y aumentar el riesgo de errores de medicación principalmente en niños.

-La forma farmacéutica “granulado oral” (que no se reconstituye) es adecuada para la administración de medicamentos en población pediátrica.

RTA: Podría ser apropiado sin el término POPS, no se ve una ventaja, si un riesgo potencial de error de medicación, riesgo de broncoaspiración de gránulos principalmente en niños

-Es adecuado incluir en el nombre de los medicamentos el término “POPS”.

RTA: No es apropiado el termino POPS, por cuanto no tiene un significado claro para los usuarios.

3.3.5. NIDOLON® SUSPENSIÓN

Expediente : 19941396
Radicado : 20181000158 / 20191030002 / 20191030002
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Exeltis S.A.S

Principio activo: Nimesulida micronizada

Forma farmacéutica: Suspension oral

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Químicas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto se agendará para las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

3.3.6. LIVEMAX® 100 MG TABLETAS

Expediente : 20114112
Radicado : 20191102034
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptualizar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
 - La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
 - Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
 - Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
 - Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto se agendará para las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





3.3.7. LIVEMAX 1% SUSPENSION ORAL

Expediente : 20114272
Radicado : 20191102043
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspension oral

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave.(depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
 - Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
 - Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto se agendará para las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

3.3.8. NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 20114369
Radicado : 20191102079
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Pentacoop S.A.

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia,

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
 - Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
 - Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
 - Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto se agendará para las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

3.3.9. NORAVER NF

Expediente : 20161662
Radicado : 20191069567
Fecha : 11/03/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Principio activo: Benzocaina 10.0 mg +Cetilpiridinio 1,40 mg

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta de disolución bucal

Indicaciones: Antiséptico y anestésico bucofaríngeo

Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la benzocaína o antecedentes de alergia a anestésicos de superficie. No administrar en niños menores de 6 años de edad. No utilizar durante el embarazo y la lactancia. No administrar por más de dos o tres días. Está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. Este producto contiene benzocaína y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento; piel, uñas, labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida, pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis, enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína. Contiene aspartame

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos:

1. la información farmacológica del producto de la referencia, indicaciones, vía de administración, posología, contraindicaciones y advertencias
2. de acuerdo a las indicaciones e información farmacológica que se apruebe para el producto conceptuar si la información definida como “beneficios” es precisa para el producto

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

1. **Indicaciones:** Antiséptico y anestésico bucofaríngeo

Vía de administración: Tópica bucal

Posología:

Alivio temporal de las irritaciones menores de la boca y garganta.

• Niños entre 6 y 12 años, 1 tableta cada 4 horas. No consumir más de 4 tabletas al día. No administrar por más de tres días

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Adultos y niños mayores de 12 años, 1 tableta cada 3 o 4 horas. No consumir más de 8 tabletas al día. No administrar por más de tres días**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la benzocaina o antecedentes de alergia a anestésicos de superficie. No administrar en niños menores de 6 años de edad.

Está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína.

No utilizar durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias y precauciones:

No administrar por más de tres días. Este producto contiene benzocaina y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento; piel, uñas, labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida, pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis, enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la metahemoglobinemia. Contiene aspartame.

2. La indicación es: Antiséptico y anestésico bucofaríngeo.

3.3.10. NORAYER C

Expediente : 20161349

Radicado : 20191066015 / 20191218851

Fecha : 13/03/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Principio activo: Benzocaina 10.0 mg + Cetilpiridinio 1,40 mg

Forma farmacéutica: Tableta bucal

Indicaciones: Antiséptico y anestésico bucofaríngeo

Contraindicaciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que conceptúe sobre la siguiente información farmacológica; (indicaciones, posología, vía de administración, contraindicaciones y advertencias) así como los “beneficios” para el producto en referencia, que se encuentran descritas, en el radicado 20191218851 del 07/11/2019 (folios 14 al 301) con sus respectivos soportes, el cual fue allegado como alcance al radicado inicial (solicitud de registro sanitario) 20191066015 del 09/04/2019

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

1. Indicaciones: Antiséptico y anestésico bucofaríngeo

Vía de administración: Tópica bucal

Posología:

Alivio temporal de las irritaciones menores de la boca y garganta.

- Niños entre 6 y 12 años, 1 tableta cada 4 horas. No consumir más de 4 tabletas al día. **No administrar por más de tres días**
- Adultos y niños mayores de 12 años, 1 tableta cada 3 o 4 horas. No consumir más de 8 tabletas al día. **No administrar por más de tres días**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la benzocaína o antecedentes de alergia a anestésicos de superficie. No administrar en niños menores de 6 años de edad. Está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína.

No utilizar durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias y precauciones:

No administrar por más de tres días. Este producto contiene benzocaína y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento; piel, uñas, labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida, pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis, enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la metahemoglobinemia. Contiene aspartame.

2. La indicación es: Antiséptico y anestésico bucofaríngeo.

3.3.11. RHIFISOL STICK CON EUCALIPTO

Radicado : 20191230697

Fecha : 30/03/2020

Interesado : Laboratorios Gerco S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición:

Cada 100mL contienen Mentol 50g + Alcanfor 0.50 g, Salicilato de Metilo 22,25 g + Eucaliptol 22.25 g + Aceite esencial de eucalipto 5.00 g

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios INVIMA solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar acerca de si el producto requiere o no de registro sanitario, teniendo en cuenta que su composición cualitativa se encuentra en la norma 13.1.9.0.N10 en forma de gel y loción. Indican que el producto es para aromaterapia. Como Instrucciones de uso indican: Retire la tapa, acerque el extremo de la barra a las fosas nasales sin introducirlo y aspirar profundamente varias veces.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que el producto de la referencia no tiene una indicación terapéutica no puede considerarse medicamento. Algunos preparados de composición similar en presentación de loción o ungüento tienen la indicación de rubefaciente lo cual no concuerda con la vía de administración propuesta para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.12. CISAPRIDA

Radicado : 20201076671
Fecha : 23/04/2020
Interesado : Luis Fernando Gomez Uribe

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto al uso de la cisaprida, en niños y adultos teniendo en cuenta el uso de este principio activo en niños con reflujo gastroesofágico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que no hay ningún registro sanitario vigente y que el innovador del principio activo lo retiro del mercado en el año 2000 por considerar que el balance beneficio riesgo es desfavorable. Con base en esto los productos competidores tambien retiraron los poductos del mercado.

3.3.13. VITAMINA B INYECTABLE

Radicado : 20201074212
Fecha : 17/04/2020
Interesado : Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sasa Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

Podría ser aceptado luego del cumplimiento de todos los requisitos, un producto con la siguiente composición, teniendo en cuenta que se ha venido aprobando la presentación comercial en Kit para complejo B que consta de dos ampollas?

Ampolla 1 por 1 mL
Clorhidrato de tiamina (vitamina B1).....100 mg
Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6).....100 mg

Ampolla 2 por 1 mL
Cianocobalamina (vitamina B12).....10 mg

En caso contrario, se requeriría aprobacion de evaluaci3n farmacologica a pesar que la compsi3n esta aprobada previamente en normar farmacol3gicas?

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación farmacológica ni terapéutica a la separación en dos viales de los principios activos.

La Sala recuerda que la indicación aprobada es neuropatía secundaria a la deficiencia de dichas vitaminas (complejo B).

3.3.14. METRONIDAZOL

Radicado : 20201051964 / 20203003340
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Grupo Articulación y Apoyo Técnico / Secretaría Distrital de Salud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar por qué si el Metronidazol, antiparasitario, está catalogado como cancerígeno circula en las droguerías.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora si bien en estudios preclínicos se han descrito efectos carcinogénicos en ratones y ratas a dosis muy superiores a las usadas en humanos, hasta ahora no se han demostrado efectos de este tipo en humanos.

El principio activo metronidazol es de prescripción con indicaciones bien definidas y periodos cortos de tratamientos. Se utiliza en el mundo desde hace más de 50 años sin que hasta al momento se hayan presentado eventos que conduzcan a modificar las condiciones de usos establecidas. A la fecha las agencias reguladoras, incluido el INVIMA, presentan la información referida al potencial carcinogénico en animales de experimentación como parte de la información farmacológica sin que esto represente un balance beneficio riesgo desfavorable en las indicaciones y posologías aprobadas.

3.3.15. ORAL SPRAY – SSL

Radicado : 20201042300 / 20203003446
Fecha : 16/04/2020
Interesado : Hugo Alonso Pérez Carvajal / Grupo de Articulación y Apoyo Técnico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si hay indicación relacionada con la disfunción sexual para el producto Oral en Spray Paroxetina – SSL. Lo anterior teniendo en cuenta el oficio interno 3150-03912-20.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que para el principio activo paroxetina las indicaciones aprobadas son:

Indicaciones:

Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

Como se puede observar no incluye ningún trastorno con disfunción sexual, por el contrario en las precauciones y advertencias se incluye: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (véase Efectos Adversos). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRS.

Adicionalmente, en las normas farmacológicas no se encuentra incluida la presentación SPRAY – SSL PARA ESTE PRINCIPIO ACTIVO.

Finalmente, la Sala no encuentra justificación para preparaciones magistrales con este principio activo y menos para una indicación que no ha sido aceptada.

3.3.16. LLAMADO A REVISIÓN DE OFICIO NIFEDIPINO 10 MG

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 contengan como principio activo nifedipino en concentración de 10 mg para evaluar la seguridad y eficacia en las indicaciones de antianginoso y antihipertensivo a la luz del estado del arte.

3.3.17. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Radicado : 20201098274

Fecha : 04/06/2020

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Asociación Nacional de Empresarios de Colombia – ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a lo siguiente:

Todos los estudios de Bioequivalencia que se planeaban realizar este año sufrirán retrasos por la coyuntura con Covid-19 ya que no existe una forma de hospitalizar a los voluntarios, no hay camas disponibles y no se ha establecido el protocolo para inclusión o exclusión de voluntarios:

- ¿Se podrán escoger voluntarios que tengan previamente una IgG (+) para SARS?
- ¿Qué se va hacer con las muestras sanguíneas respecto de nivel de protección?

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.

3.3.18. TAIGRIP JARABE

Expediente : 19999350
Radicado : 20201084953
Fecha : 11/05/2020
Interesado : Kevipharma Laboratorio Farmaceutico Ltda.

Composición:

Cada 100 mL de jarabe contienen 3 g de Acetaminofen + 5 mg de Clorfeniramina maleato + 50 mg de Fenilefrina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta al Derecho de petición radicado por el interesado, referente a aclaración de esquema posológico y condición de venta 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.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.19. L-ALANYL L-GLUTAMUNNE SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Radicado : 20201085876
Fecha : 12/05/2020
Interesado : Farmalogica S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el código ATC y la norma farmacológica para un producto con principio activo L – Glutamina e forma farmacéutica solución para infusión IV. Esto teniendo en cuenta que una vez revisada la norma farmacológica, el principio activo L – Glutamina no tiene código ATC y la norma 21.4.1.0.N30 corresponde a la forma farmacéutica polvo para reconstituir.

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.

3.3.20. CICLOPIROX

Radicado : 20191206533 / 20201052033
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Percos / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la concentración de 8% aplica para el principio activo ciclopirox (base) y también para la ciclopiroxolamina (sal) en forma farmacéutica, dado que actualmente hay registros sanitarios donde expresan alguna de las dos formas (base o sal) al 8%. Por supuesto es importante aclarar que la concentración entre la base y la sal no son directamente proporcionales dado la diferencia en sus pesos moleculares.

Estado actual de la norma:

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
------------------	--------------------	---------------

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CICLOPIROXOLAMINA (CICLOPIROX)	SOLUCIÓN TÓPICA	8%
-----------------------------------	-----------------	----

Sugerencia:

Norma Farmacológica 13.1.3.0.N10

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
CICLOPIROXOLAMINA	SOLUCIÓN TÓPICA	8%
CICLOPIROX	SOLUCIÓN TÓPICA	8%

Importante:

Teniendo en cuenta que el peso molecular de la sal es 268.35 y de la base 207.27; al dejar la sal (ciclopiroxolamina) al 8% el producto tendrá menor de la base (6,2% ciclopirox). Si no se aceptan las dos opciones (sal o base al 8%), se debe llamar a revisión de oficio a los titulares que no cumplan con la opción que se defina en este concepto para que ajusten la dosis o la concentración.

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.

3.3.21. ACETAMINOFÉN + OXICODONA CLORHIDRATO

Radicado: 20201093045
Fecha: 27/05/2020
Interesado: Laboratorios Legrand

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora actualizar la norma farmacológica en el sentido de:

1. Incluir la forma farmacéutica “tableta” en el numeral 19.2.0.0.N20 para la asociación de Acetaminofén 325 mg + Oxicodona clorhidrato 5 mg. Adicionalmente, el interesado solicita conceptuar acerca de si también se encuentran aprobadas las combinaciones:

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 5 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 10 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 20 mg
2. El interesado solicita además confirmar si la combinación Acetaminofén 325 mg + Oxycodona u Oxycodona clorhidrato 7.5 mg se encuentra aprobada.
 3. El interesado solicita a la Sala aclarar que tanto la Oxycodona Clorhidrato como la Oxycodona base, ambas en 5 mg, se encuentran aprobadas en las normas farmacológicas en las formas farmacéuticas tableta y tableta recubierta

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.

**3.3.22. ENTRESTO® 50 mg
ENTRESTO® 100 mg
ENTRESTO® 200 mg**

Expediente : 20088574 / 20104457 / 20104455
Radicado : 20201090772
Fecha : 21/05/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Entresto como producto comparador de referencia en el anexo técnico 2 de acuerdo a lo establecido en el capítulo III artículo 12 de la Resolución 1124 de 2016 para toda la solicitud presentada a Invima en el registro sanitario de productos con Sacubitrilo – Valsartán.

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.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 MITOXANTRONA ® 20 mg/10 ml

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:

Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona, ya que:

- Se evidencian dos productos cuyo principio activo es Mitoxantrona, de los cuales en Registro Sanitario se encuentran como indicaciones cáncer de ovario y cáncer hepático, pese a que no han sido aprobados en sala.
- En Acta No. 36 de 2006 la sala aprueba como indicación linfoma hodkin, no obstante, el interesado realizó solicitud de aprobación de linfoma no hodkin; esta última indicación es la que aparece aprobada en agencias de referencia.
- Se solicita a la sala conceptuar la posología para las indicaciones correspondientes a este principio activo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que las indicaciones y la posología para el producto de la referencia deben ser:

INDICACIONES:

Mitoxantrona está indicada como tratamiento coadyuvante en:

- **Cáncer de mama metastásico**
- **Leucemia aguda no linfocítica**
- **Leucemia mielógena crónica**
- **Linfoma no Hodgkin**

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración.**

NUEVA POSOLOGÍA:

Mitoxantrona debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos citotóxicos

Aplicación intravenosa:

1. Carcinoma mamario y linfomas no Hodgkin

En la monoterapia se recomienda para el primer ciclo una dosis inicial de 14 mg de Mitoxantrona/m² de superficie corporal. Al cabo de 21 días se puede administrar esta dosis de nuevo.

En pacientes con disminución de la reserva de la médula ósea, a causa de una quimioterapia y/o radioterapia precedente o de un estado general restringido, la dosis inicial se reducirá a 12 mg/m² según el cuadro sanguíneo.

En toda nueva administración de Mitoxantrone la dosis deberá ser siempre considerada de nuevo dependiendo de la evolución individual, la magnitud y la duración de la mielosupresión.

Las recomendaciones generales son las siguientes:

Nadir de leucocitos y plaquetas	Tiempo hasta la recuperación	Dosis siguientes
Si el nadir de leucocitos es > 1.500 μl y el nadir de plaquetas > 50.000 μl	Recuperación $\leq$ 21 días	Repetir la dosis anterior
Si el nadir de leucocitos es > 1.500 μl y el nadir de plaquetas > 50.000 μl	Recuperación > 21 días	Dejar en suspenso hasta la recuperación y, a continuación, repetir la dosis anterior.
Si el nadir de leucocitos es < 1.500 μl o el nadir de plaquetas < 50.000 μl	Cualquier duración	Reducir en 2 mg/m² respecto a la dosis anterior después de la recuperación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el nadir de leucocitos es < 1.000 μ l o el nadir de plaquetas es < 25.000 μ l	Cualquier duración	Reducir en 4 mg/m ² respecto a la dosis anterior después de la recuperación
--	--------------------	--

Tratamiento combinado

Mitoxantrona se ha administrado como parte de un tratamiento combinado. En el cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros citotóxicos incluida la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo o el metotrexato y la mitomicina C han demostrado ser eficaces.

Mitoxantrona también se ha utilizado en varias combinaciones para el linfoma no Hodgkin. Sin embargo, los datos actuales son limitados y no se pueden recomendar pautas posológicas específicas.

En pautas de combinación con mitoxantrona, se ha observado eficacia en dosis iniciales que varían desde 7 a 8 a 10 a 12 mg/m², en función del tipo de combinación y la frecuencia utilizadas.

Como guía, cuando se utiliza mitoxantrona en quimioterapia de combinación con otro agente mielodepresor, la dosis inicial de mitoxantrona debe reducirse en 2 a 4 mg/m² por debajo de las dosis recomendadas para el empleo en monoterapia. La dosis siguiente, tal como se indica en la tabla anterior, depende del grado y la duración de la mielodepresión.

Leucemias agudas

Tratamiento en monoterapia en la recaída

Se recomienda administrar una dosis de 12 mg de Mitoxantrona/m² de superficie corporal en 5 días sucesivos (dosis total 60 mg de Mitoxantrona/m²). Tasas de remisión más elevadas pueden alcanzarse con una administración de 12 mg/m² durante 5 días. Sin embargo, los pacientes que lograron una remisión completa lo hicieron como resultado del primer ciclo de inducción.

En la aplicación simultánea de Mitoxantrona con otros citostáticos, dependiendo del estado de salud del paciente, puede resultar necesario modificar la dosis independientemente de la fase del tratamiento en la que éste se encuentre.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si en el transcurso del primer tratamiento de inducción aparecen efectos secundarios no hematológicos con grave amenaza para la vida, no se deberá reiniciar un segundo tratamiento hasta que no remitan los efectos secundarios.

Tratamiento combinado

Para la inducción, la dosis recomendada es de 12 mg/m² de mitoxantrona al día, los días 1 a 3 administrados como perfusión intravenosa, y 100 mg/m² de citarabina durante 7 días en forma de perfusión continua de 24 horas de duración los días 1 a 7.

La mayor parte de las remisiones completas se alcanzan tras el primer ciclo de tratamiento de inducción. En caso de respuesta antileucémica incompleta, se puede administrar un segundo ciclo de inducción con mitoxantrona durante 2 días y citarabina durante 5 días, utilizando los mismos niveles de dosis diaria. Si se observa toxicidad no hematológica grave o potencialmente mortal durante el primer ciclo de inducción, el segundo ciclo de inducción se debe dejar en suspenso hasta que la toxicidad se resuelva.

El tratamiento de consolidación, que se utilizó en dos grandes ensayos multicéntricos aleatorizados, consiste en 12 mg/m² de mitoxantrona al día administrados como perfusión intravenosa los días 1 y 2, y 100 mg/m² de citarabina durante 5 días administrados como perfusión continua de 24 horas los días 1 a 5. El primer ciclo se administró aproximadamente 6 semanas después del ciclo de inducción final, el segundo ciclo se administró generalmente 4 semanas después del primero.

Un solo ciclo de 6 mg/m² de mitoxantrona administrada por vía intravenosa (i.v.) bolus, 80 mg/m² de etopósido intravenoso durante un periodo de 1 hora y 1 g/m² de citarabina (Ara-C) intravenosa durante un periodo de 6 horas durante 6 días (MEC) mostró actividad antileucémica como tratamiento de rescate para la LMA resistente.

Tratamiento de crisis blástica en la leucemia mieloide (crónica)

Tratamiento en monoterapia en la recaída

La dosis recomendada en la recaída es de 10 a 12 mg/m² de superficie corporal, administrados diariamente como dosis intravenosa única durante 5 días consecutivos (total de 50 a 60 mg/m²).

Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración

De acuerdo con los datos de dos ensayos comparativos sobre mitoxantrona y corticosteroides frente a corticosteroides en monoterapia, la dosis recomendada de

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mitoxantrona es de 12 a 14 mg/m² administrada como perfusión intravenosa corta cada 21 días, en combinación con dosis bajas de corticosteroides administrados por vía oral.

Los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m² ya fuesen en monoterapia como en combinación con otros quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6 % de insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Es por este motivo que se debe monitorizar a los pacientes para poder detectar indicios de toxicidad cardíaca y preguntarles si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo posológico, reflejando la mayor frecuencia de descenso de la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedad o de tratamiento concomitante con otros medicamentos.

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia renal. Mitoxantrona se debe utilizar con precaución.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia hepática. Para los pacientes con insuficiencia hepática, puede ser necesario el ajuste de la dosis, ya que el aclaramiento de mitoxantrona se encuentra reducido debido a la insuficiencia hepática. No se dispone de datos suficientes que permitan realizar recomendaciones de ajuste de la dosis. La medición en laboratorio no puede predecir el aclaramiento del principio activo ni el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. No existe un uso relevante de mitoxantrona en la población pediátrica.

Método de Administración:

Sólo para uso intravenoso

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Mitoxantrona debe administrarse lentamente como una infusión intravenosa durante un período de 15-30 minutos (no menos de 5 minutos).

Si se produce una administración paravenosa, la infusión debe suspenderse inmediatamente y reiniciarse con un acceso venoso diferente. Se han notificado casos aislados de reacciones locales graves (necrosis) debido a una inyección paravenosa inadvertida.

El sistema de perfusión debe insertarse preferentemente en una vena grande. Si es posible, se deben evitar venas sobre articulaciones o en las extremidades con compromiso del drenaje linfático o venoso.

La reducción de la dosis depende de los parámetros hematológicos, como el conteo de leucocitos y trombocitos.

La dosis calculada se debe diluir en 50 a 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5%.

El concentrado de mitoxantrona también se puede administrar como una perfusión corta (entre 15 a 30 minutos), diluido en 50 a 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5 %.

El concentrado de mitoxantrona no se debe administrar por vía subcutánea, intramuscular ni intraarterial. Se puede producir daño tisular local grave si se produce extravasación durante la administración. El medicamento tampoco se debe administrar mediante inyección intratecal.

3.4.2. VARGATEF 100 MG VARGATEF 150 MG

Expediente : 20114966 / 20143788
Radicado : 20201004650
Fecha : 13/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.9.8. La corrección se realiza teniendo en cuenta la información que fue presentada bajo los radicados No. 20191145629 para la presentación de Vargatef 100 mg y radicado No. 20191145639 para la presentación de Vargatef 150 mg, en la información para prescribir V_14 del 15 de febrero de 2019 e inserto 2019FEM15_V14. Adicionalmente, se informa que esta información ya fue aprobada en las Resoluciones No. 2019007655 del 04 de marzo del 2019 y No. 2019005665 del 04 de marzo de 2019, las cuales aprobaron los registros sanitarios para los productos de la referencia.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la posología es la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 25 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.8:

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.

Ajustes de la dosis

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 1 y 2), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor basal). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100 mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef®.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
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

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 O BIEN Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento, la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces 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 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®.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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 (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección *Farmacocinética*).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C) véase la sección *Farmacocinética*.

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.

Adicionalmente, la Sala ratifica las precauciones y advertencias del Acta No. 25 de 2019, numeral 3.1.9.8.

3.4.3. MATERNA DHA

Expediente : 20165614

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191256120
Fecha : 20/12/2020
Interesado : Nestlé de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.4.5, teniendo en cuenta la naturaleza del producto objeto de la evaluación, ya que no basa su composición en proteína, ni se utilizará para casos de dietas isocalóricas, sino que se trata de un complemento multivitaminico prenatal. El interesado manifiesta que la solicitud fue presentada siguiendo los parámetros dados por el Invima y acompañado de la documentación que demuestra la seguridad y eficacia del medicamento para la indicación y grupo poblacional propuesto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reconoce que el producto de la referencia no es hiperproteico ni isocalórico, pero aún así es un producto multivitaminico que no corresponde con indicaciones terapéuticas definidas y por lo tanto no tendría cabida como medicamento, en consecuencia y de acuerdo a la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio-2013 - GUÍAS NO. 11-15 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no se recomienda el uso de suplementos multivitaminicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación.

La Sala aclara que los productos con base en vitaminas con indicación terapéutica, al igual que cualquier medicamento, deben sustentar con base en información clínica, en la que se refiera a la misma proporción de principios activos, la real eficacia y seguridad del producto en la indicación reivindicada. El anexo 1 del decreto 3863 de 2008 establece los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerables que se consideran suplementos dietarios.

La Sala no encuentra justificación terapéutica para administrar multivitaminas a mujeres con embarazo de curso normal, ni para la adición de DHA a preparados multivitaminicos adicionales a la dieta.

La Sala le recuerda al interesado que es ampliamente reconocida la importancia de una dieta balanceada y el papel que pueda cumplir cada componente de la dieta, pero esto no justifica la necesidad de suplementación con preparados farmacéuticos que

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





contengan ingredientes adicionales a la dieta en forma indiscriminada. La información presentada por el interesado no desvirtúa esta apreciación.

El conocimiento de la utilidad de las diferentes intervenciones es dinámico, a la luz del estado del arte se evidencia que no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación. Por tanto cualquier propuesta de uso de preparados multivitamínicos debe estar basado en el mayor nivel de evidencia posible que controvierta la evidencia que soporta las actuales recomendaciones.

El hecho de que las concentraciones del producto de la referencia se encuentren dentro de los rangos permitidos, los cuales son proporcionados por la dieta, y que no se haya demostrado eficacia en una indicación terapéutica específica no da lugar a clasificarlo como medicamento.

La Sala recuerda que si bien productos con similar composición (multivitamínicos +DHA) fueron aprobados en su momento, a la luz del estado del arte y reexaminando dichas evaluaciones, ratifica los conceptos de las actas No: 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13., y 10 de 2019 SEMNIMB, numeral 3.7.4.

3.4.4. FEXOFENADINA 90 MG + FENIELFRINA 25 MG

Expediente : 20155596
Radicado : 20191026212 / 20191222082
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.6.3 en el sentido de aclarar que la forma farmacéutica del producto de la referencia corresponde a tabletas masticables, de acuerdo con el alcance al radicado bajo el número 20191026212, mediante el cual se explicó que la solicitud correspondía a la aprobación de nueva concentración y nueva forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.3 en el sentido de indicar que la forma farmacéutica es tabletas masticables y no como aparece en el Acta mencionada.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.5. COMPLERA

Expediente : 20054501
Radicado : 20191076607 / 20201073480
Fecha : 15/04/2020
Interesado : Biotoscona Pharma S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 del 2019 SEM numeral 3.1.9.4., para el producto de la referencia en el sentido de:

- Aclarar la posología, en cuanto a la frase “La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos” ya que en la indicación se reporta para adultos .así mismo aclarar la pertinencia de las reacciones adversas debido a que contemplan uso pediátrico pudiendo generar confusión en el grupo etéreo recomendado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en el Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6., se aprobó la siguiente indicación:

Indicaciones:

Complera®, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos del VIH 1 (ITRAN) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Y el Acta No. 20 del 2019 SEM, numeral 3.1.9.4 no modifica las indicaciones y aprueba la siguiente posología:

Nueva dosificación

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Pruebas previas a la iniciación y durante el tratamiento con COMPLERA

Antes o al iniciar COMPLERA, haga una prueba a los pacientes para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes del inicio de COMPLERA y durante el tratamiento con COMPLERA, en un programa clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en la orina y la proteína en la orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evalúe el fósforo sérico.

Dosis recomendada

COMPLERA es un producto de combinación de dosis fijas de tres medicamentos que contiene 200 mg de emtricitabina (FTC), 25 mg de rilpivirina (RPV) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos de mas de 12 años que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos

Dosis recomendada durante el embarazo

Para las pacientes embarazadas que ya están en COMPLERA antes del embarazo y se eliminan virológicamente (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), se puede continuar con una tableta de COMPLERA tomada una vez al día. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina, un componente de COMPLERA, durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral se debe monitorear de cerca.

No recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave

COMPLERA no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 50 ml por minuto).

Dosis recomendada con la administración simultánea de rifabutina

Si COMPLERA se administra conjuntamente con rifabutina, tome una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina con COMPLERA una vez al día con una comida durante toda la administración conjunta de rifabutina.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala aclara que cuando dice pediátricos hace referencia a mayores de 12 años.

Por tanto, la Sala considera que presentar reacciones adversas en población pediátrica es pertinente.

El resto de información como se encuentra en el Acta No. 20 del 2019 SEM, numeral 3.1.9.4:

Nuevas contraindicaciones

COMPLERA está contraindicado cuando se co-administrarsa con los fármacos mencionados a continuación la coadministración puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de INNTR:

- Anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- Glucocorticoide (sistémico): dexametasona (más de una dosis única)
- Productos Fitoterapéuticos: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- los inhibidores de la bomba de protones: por ejemplo, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad.
- Trastornos depresivos.
- Reaparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Pérdida ósea y defectos de la mineralización.
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas.
- Síndrome de reconstitución inmune.

Exacerbación Aguda Grave de la Hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH-1 y el VHB

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Realizar análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica (HBV) en todos los pacientes con VIH-1 antes o cuando se inicie el tratamiento antirretroviral.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ejemplo, descompensación hepática y falla hepática) en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido productos que contenían emtricitabina y/o tenofovir DF, dos de los componentes de COMPLERA. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB, que interrumpen COMPLERA mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con COMPLERA. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la Hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación postratamiento de la hepatitis podría conllevar a descompensación y falla hepática

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves durante la experiencia poscomercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, al administrarse con regímenes que contienen rilpivirina. Mientras algunas reacciones cutáneas estuvieron acompañadas de síntomas inespecíficos, como fiebre, otras reacciones cutáneas estuvieron asociadas con disfunciones orgánicas, incluidas elevaciones en los análisis de bioquímica hepática sérica. Durante los ensayos clínicos de fase 3, se notificaron erupciones cutáneas relacionadas con el tratamiento cuya gravedad fue al menos de grado 2 en el 1% de los sujetos que recibía rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF. En general, la mayoría de las erupciones cutáneas fueron de grado 1 o 2, y se produjeron dentro de las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento.

El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse de inmediato si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, lo que incluye, entre otros, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, ampollas, compromiso de las mucosas, conjuntivitis, edema facial, angioedema, hepatitis o eosinofilia. Debe monitorearse el estado clínico, incluidos los parámetros de laboratorio, y se requiere iniciar un tratamiento adecuado.

Hepatotoxicidad

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibían un régimen con rilpivirina. Los pacientes con infección viral de hepatitis B o C subyacente o con elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes del tratamiento pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o aparición de elevaciones en las pruebas hepáticas al utilizar COMPLERA. Se han notificado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes adultos que recibían un régimen con rilpivirina y no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se recomienda llevar a cabo las correspondientes pruebas de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y monitorear la hepatotoxicidad durante el tratamiento con COMPLERA en los pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, o en los pacientes que tengan elevaciones pronunciadas en las pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. Debe considerarse el monitoreo de las pruebas hepáticas incluso en los pacientes que no tengan disfunción hepática preexistente ni otros factores de riesgo.

Trastornos Depresivos

La reacción adversa de trastornos depresivos (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, alteración del estado de ánimo, ideas negativas, intento suicida, ideación suicida) se han reportado con rilpivirina.

Los pacientes con síntomas depresivos graves deben buscar evaluación médica inmediata para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA, y si es así, determinar si los riesgos de continuar el tratamiento superan los beneficios.

Durante los ensayos de Fase 3 en adultos (N=1368) hasta las 96 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) reportados entre rilpivirina (n=686) o efavirenz (EFV, n=682) fue 9% y 8%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de severidad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos Grados 3 y 4 (sin importar la causalidad) fueron 1% para rilpivirina y efavirenz. La incidencia de la interrupción debido a trastornos depresivos entre rilpivirina o efavirenz fue 1% en cada grupo. La ideación suicida se reportó en 4 sujetos en cada grupo mientras que el intento de suicidio se reportó en 2 sujetos en el grupo de rilpivirina.

Durante el ensayo de Fase 2 en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad (N=36) que recibieron rilpivirina hasta las 48 semanas, la incidencia de los trastornos depresivos (sin importar la causalidad, severidad) fue 19,4% (7/36). La mayoría de los eventos fueron de severidad leve a moderada. La incidencia de los trastornos depresivos Grado 3 y 4 (sin importar la causalidad) fue 5,6% (2/36). Ninguno de los sujetos

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpió el tratamiento debido a trastornos depresivos. La ideación suicida y el intento de suicidio se reportó en 1 sujetos.

Reaparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), se ha reportado con el uso de tenofovir DF.

Antes del inicio de COMPLERA, y durante el tratamiento con COMPLERA, o bajo un esquema clínicamente apropiado, debe evaluarse en todos los pacientes la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también se debe evaluar el fósforo sérico.

COMPLERA debe evitarse con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de antiinflamatorios no esteroides [AINE]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de altas o múltiples dosis de AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo para disfunción renal que parecían estables bajo tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia renal de reemplazo. En los pacientes en riesgo de disfunción renal, si es necesario, deberán considerarse alternativas a los AINE.

El dolor persistente de los huesos o su empeoramiento, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor muscular o la debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y en los pacientes en riesgo debería realizarse de manera inmediata la evaluación de la función renal.

Emtricitabina y tenofovir DF son eliminados principalmente por los riñones; sin embargo, rilpivirina no. Debido a que COMPLERA es un producto de combinación y la dosis de cada componente no puede alterarse, no se recomienda COMPLERA en pacientes con depuración estimada de creatinina menores de 50 mL por minuto.

Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización

Densidad mineral ósea:

En los ensayos clínicos realizados en adultos infectados por el VIH 1, tenofovir DF, un componente de COMPLERA, estuvo asociado con disminuciones ligeramente

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y con aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo respecto de los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los sujetos que recibieron tenofovir DF.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en los que se evaluó el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 12 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con tenofovir DF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconoce si los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y los marcadores bioquímicos afectan la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Defectos de mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF.

También se han notificado artralgias y síntomas de dolor o debilidad muscular en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de la Respuesta Viroológica Debido a Interacciones Medicamentosas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de COMPLERA y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de COMPLERA y posible desarrollo de resistencia debido a reducción de la exposición a rilpivirina.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a exposiciones mayores a los componentes de COMPLERA.

En personas sanas, 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) demostraron prolongar el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas a COMPLERA cuando se coadministra con un medicamento conocido por tener un riesgo de Torsade de Pointes.

Para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas ver Tabla 4.

Debe considerarse el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con COMPLERA y revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con COMPLERA.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de COMPLERA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como la infección causada por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tuberculosis), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré) que se produjeron en el contexto de una reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable y puede tener lugar muchos meses después del inicio del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en Pacientes Coinfectados por el VIH- 1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad
- Trastornos Depresivos.
- Reparación o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal.
- Pérdida Ósea y Defectos de la Mineralización.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluido el TDF y FTC , componentes de COMPLERA, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse en todos los pacientes que presenten resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes Adultos

En sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Estudios C209 y C215

La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados obtenidos hasta la semana 96 de 1368 sujetos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antirretroviral previo. Un total de 686 sujetos recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (n=550) recibió emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (13)]. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 104 semanas.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas observadas hasta la semana 96 en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones adversas observadas en este subconjunto de sujetos fueron consistentes, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios (consulte la información para prescribir de rilpivirina).

La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF debido a reacciones adversas, independientemente de la gravedad, fue del 2% y del 5%, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento consistieron en trastornos psiquiátricos: 9 (1,6%) sujetos del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y 12 (2,2%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF. Se produjeron eventos de erupción cutánea que provocaron la suspensión del tratamiento en 1 (0,2%) sujeto del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y en 10 (1,8%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF.

Reacciones adversas frecuentes: en la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

Tabla 1 Reacciones adversas seleccionadas^a (Grados 2-4) que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Término preferido	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	n=550	n=546
Trastornos depresivos ^b	2%	2%
Cefalea	2%	2%
Insomnio	2%	2%

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sueños anormales	1%	3%
Mareo	1%	7%
Nausea	1%	2%
Erupción cutánea	1%	5%

- Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecieron con el tratamiento de grados 2 a 4 que se evaluaron como relacionados con el fármaco del estudio.
- Incluyen las reacciones adversas informadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

Rilpivirina: las reacciones adversas de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se ocurrieron en menos del 2% de los sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686) en los estudios clínicos C209 y C215 incluyen (agrupadas por sistema corporal): vómito, diarrea, molestias abdominales, dolor abdominal, fatiga, colecistitis, colelitiasis, disminución del apetito, somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis mesangioproliferativa y nefrolitiasis.

En Sujetos Adultos Infeccionados por el VIH 1 con Supresión Viroológica

No se identificaron nuevas reacciones adversas a COMPLERA en los sujetos con supresión virológica estable que cambiaron por COMPLERA su régimen con un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir; sin embargo, la frecuencia de las reacciones adversas se incrementó un 20% (Estudio 106) después de cambiar a COMPLERA.

Emtricitabina y tenofovir DF: las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos adultos infectados por el VIH 1 sin tratamiento previo en un ensayo clínico de fase 3 con emtricitabina y tenofovir DF en combinación con otro antirretroviral incluyeron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos incluyeron dolor abdominal, dispepsia, vómito, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



Se han informado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó con hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies que, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.

Anomalías de Laboratorio en Sujetos Adultos

En la Tabla 2, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

Tabla 2 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)

Anomalia en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
		n=550	n=546
BIOQUÍMICA			
Aumento de creatinina			
Grado 1	1,1-1,3 x LSN	6%	1%
Grado 2	>1,3-1,8 x LSN	1%	1%
Grado 3	>1,8-3,4 x LSN	<1%	0
Grado 4	>3,4 x LSN	0	<1%
Aumento de AST			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	16%	19%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	4%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	2%	3%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
Aumento de ALT			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	19%	22%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	5%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	1%	2%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	1,1-1,5 x LSN	6%	<1%
Grado 2	>1,5-2,5 x LSN	3%	1%
Grado 3	>2,5-5,0 x LSN	1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	200-239 mg/dL	14%	31%
Grado 2	240-300 mg/dL	6%	18%
Grado 3	>300 mg/dL	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			
Grado 1	130-159 mg/dL	13%	28%
Grado 2	160-190 mg/dL	5%	13%
Grado 3	>190 mg/dL	1%	4%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalía en los parámetros de laboratorio	Rango de toxicidad de DAIDS	Rilpivirina	Efavirenz + FTC/TDF
Grado 2	500-750 mg/dL	1%	2%
Grado 3	751-1200 mg/dL	<1%	2%
Grado 4	>1200 mg/dL	0	1%

n = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

Nota: Los porcentajes se calcularon en función de la cantidad de sujetos en la población por intención de tratar (intent to treat, ITT) con emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo.

Emtricitabina o tenofovir DF: las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: aumento de amilasa pancreática ($>2,0 \times \text{LSN}$), aumento de amilasa sérica ($>175 \text{ U/L}$), aumento de lipasa ($>3,0 \times \text{LSN}$), aumento de fosfatasa alcalina ($>550 \text{ U/L}$), aumento o disminución de glucosa sérica (<40 o $>250 \text{ mg/dL}$), aumento de glucosuria ($\geq 3+$), aumento de creatinina cinasa (M: $>990 \text{ U/L}$; F: $>845 \text{ U/L}$), disminución de neutrófilos ($<750/\text{mm}^3$) y aumento de hematuria (>75 hematíes/CGA).

Función suprarrenal: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), el cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol fue de 0,69 (1,12; 0,27) microgramos/dL en el grupo de rilpivirina y de 0,02 (0,48; 0,44) microgramos/dL en el grupo de efavirenz.

En el grupo de rilpivirina, 43/588 (7,3%) sujetos con un valor normal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol $<18,1$ microgramos/dL) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3,2%) sujetos en el grupo de efavirenz. De los sujetos que presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina durante el ensayo, 14 sujetos del grupo de rilpivirina y 9 sujetos del grupo de efavirenz presentaron un valor anormal en dicha prueba en la semana 96. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica de la

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tasa anormal más alta en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en el grupo de rilpivirina.

Creatinina sérica: en los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (n=686), se produjo un pequeño aumento en la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con un cambio medio de 0,1 mg/dL (rango: de 0,3 a 0,6 mg/dL) observado hasta la semana 96. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos de base.

Lípidos séricos: en la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Tabla 3 Valores de lípidos informados en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215^a

	Datos combinados obtenidos del análisis de la semana 96 de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF				Efavirenz + FTC/TDF			
	n=550				n=546			
	N	Valor basal	Semana 96		N	Valor basal	Semana 96	
Media		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)		Media (mg/dL)	Media (mg/dL)	Cambio medio ^b (mg/dL)
Colesterol total (en ayunas)	430	162	164	2	401	160	186	26
Colesterol HDL (en ayunas)	429	42	45	4	399	40	50	11
Colesterol LDL (en ayunas)	427	97	97	-1	397	96	110	14
Triglicéridos (en ayunas)	430	123	109	-14	401	127	133	6

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

- a. Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el período de tratamiento.**
- b. El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 96.**

Sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C: en los sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina en los estudios C209 y C215, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue más alta que en los sujetos sin coinfección que recibieron rilpivirina. Se observó el mismo aumento en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética a la rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

Reacciones Adversas de la Experiencia en Ensayos Clínicos con Sujetos Pediátricos

Emtricitabina: además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (entre 3 meses de edad y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el mayor de los dos ensayos pediátricos no controlados abiertos (n=116). Para obtener más información, consulte información para prescribir de emtricitabina.

Rilpivirina: la evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, de grupo único, abierto “TMC278 C213”, en el que 36 sujetos infectados por el VIH 1 que tenían entre 12 y menos de 18 años, 32 kg de peso como mínimo y que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, recibieron rilpivirina (25 mg una vez por día) en combinación con otros antirretrovirales. La duración de la exposición de los sujetos tuvo una mediana de 63,5 semanas. Ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. No se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las reacciones observadas en los adultos.

Se notificaron reacciones adversas en 19 sujetos pediátricos (52,8%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en al menos 2 sujetos (independientemente de la gravedad) incluyen cefalea (19,4%), depresión (19,4%), somnolencia (13,9%), náusea (11,1%), mareo (8,3%), dolor abdominal (8,3%), vómito (5,6%) y erupción cutánea (5,6%).

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las anomalías de laboratorio observadas fueron similares a las de los adultos. Para obtener más información, consulte la información para prescribir de rilpivirina.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278 C213, en la semana 48, el cambio medio general respecto de la situación basal en los valores de cortisol basal mostró un incremento de 1,59 (0,24; 2,93) microgramos/dL.

Seis de 30 (20%) sujetos que tenían valores normales en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (concentración máxima de cortisol $<18,1$ microgramos/dL) durante el ensayo. Tres de estos sujetos presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la semana 48. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica del valor anormal en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina.

Tenofovir DF: en un ensayo clínico pediátrico realizado en sujetos de entre 12 y menos de 18 años, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir DF fueron consistentes con las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados con tenofovir DF en adultos. Para obtener más información, incluida información sobre los cambios en la densidad mineral ósea, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Experiencia Poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

COMPLERA:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Aumento de peso

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de DRESS (por sus siglas en inglés de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos)

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir DF:

Trastornos del sistema inmune

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a que COMPLERA es un régimen completo, no se recomienda la coadministración con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. No se proporciona información exhaustiva acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con los componentes de COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF como monoterapias) o con COMPLERA como producto de combinación.

Fármacos que Inducen o Inhiben las Enzimas CYP3A

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNR. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Fármacos que Aumentan el pH Gástrico

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTR. La utilización de rilpivirina con los inhibidores de la bomba de protones está contraindicada y la utilización de rilpivirina con los antagonistas del receptor de H₂ requiere la administración escalonada.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y dosis altas de AINE o múltiples AINE.

Fármacos que Prolongan el Intervalo QT

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la rilpivirina y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de rilpivirina (3 veces y 12 veces la dosis de COMPLERA) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma. Deben considerarse alternativas de COMPLERA cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de torsade de pointes.

Interacciones Medicamentosas Significativas

En la Tabla 4, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como medicamentos individuales, o con COMPLERA como producto de combinación o constituyen posibles interacciones medicamentosas. Para la lista de medicamentos contraindicados ver contraindicaciones.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas significativas^a

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	Administrar los antiácidos al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Anticonvulsivos: carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
Antimicobacterianos: rifampina rifapentina	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
rifabutina	↓ rilpivirina ^c	Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con COMPLERA, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

Acta No. 12 de 2020 SEM

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



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antimicóticos azoles: fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazolvoriconazol	↑ rilpivirina ^{c,d} ↓ ketoconazol ^{c,d}	No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
Glucocorticoides (sistémicos): dexametasona (mas de un tratamiento de una dosis)	↓ rilpivirina	La coadministración está contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.
Antivirales contra la hepatitis C: ledispavir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir ^c	Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con ledispasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase del concomitante: del fármaco	fármaco nombre	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antagonistas de los receptores H ₂ : Cimetidina Famotidina Nizatidina ranitidina		↔ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	Administrar los antagonistas de los receptores H ₂ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Productos Fitoterapeúticos: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)		↓ rilpivirina	La coadministración esta contraindicada debido al potencial de pérdida de respuesta viroológica y desarrollo de resistencia.
Antibióticos macrólidos o cetólidos Claritromicina Eritromicina telitromicina		↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
Analgésicos narcóticos: metadona		↓ R(-) metadona ^c ↓ S(+) metadona ^c ↔ rilpivirina ^c ↔ metadona ^c (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento

Acta No. 12 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Clase del concomitante: del fármaco	fármaco nombre	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
			de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Inhibidores de la Bomba de Protones Por ejemplo: dexlansoprazol esomeprazol lansoprazol omeprazol pantoprazol rabeprazol		↓ rilpivirina	La coadministración esta contraindicada debido al potencial de perdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencia.

a. Esta tabla no incluye todas las interacciones.

b. Aumento= ↑; disminución= ↓; sin efecto= ↔

c. La interacción se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son previstas.

d. Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el medicamento coadministrado. Las recomendaciones posológicas se aplican a la dosis recomendada de rilpivirina, que consiste en 25 mg una vez por día.

Fármacos sin Interacciones Observadas ni Previstas con COMPLERA

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y los siguientes medicamentos: famciclovir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o tenofovir DF.

En los estudios realizados en sujetos sanos, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, ribavirina, sofosbuvir o tacrolimús.

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, ledipasvir/sofosbuvir, noretindrona,

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, telaprevir o tenofovir DF. La rilpivirina no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina ni de la metformina.

3.4.6. ÁCIDO VALPROICO

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.13.3, Unificación para los productos cuyo principio activo es ácido valproico, en el sentido de corregir la tabla: “guía para la dosis diaria inicial”, debido a que presenta un error al compararse con las agencias de 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.

3.4.7. CANNACTI

Expediente : 20167793

Radicado : 20191153321

Interesado : Laboratorios Incobra S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3. SEM, en el sentido de aclarar si el interesado debe presentar estudios de bioequivalencia in vivo o estudios in vitro que permitan demostrar que el envase pulverizador si libera la misma cantidad de principio activo aprobada en la composición del producto de la evaluación farmacológica.

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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.

3.4.8. FÓRMULAS PARENTERALES

Radicado : 20201085239

Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora definir el alcance del concepto emitido en Acta No. 17 de 2017 segunda parte numerales 3.12.1, 3.12.2, 3.12.3 y 3.12.4, en aras de que se especifique que dicho concepto no aplica para las fórmulas parenterales.

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.

Siendo las 16:00 del día 22 de Julio de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Profesional Especializado GASECR

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 12 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

