



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 17
SESIÓN ORDINARIA
20 y 21 DE JUNIO DE 2019

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
 - 2. REVISIÓN DEL ACTA 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**
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3. TEMAS A TRATAR**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 14 de 2019 SEM
Acta No. 15 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. CLORHIDRATO DE OLOPATADINA + FUROATO DE MOMETASONA

Expediente : 20161335
Radicado : 20191065841
Fecha : 09/04/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano S.A.S

Composición: Cada presentación contiene 665 mcg de Clorhidrato de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:
Rinitis Alérgica

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a los componentes incluidos en la fórmula de este producto. No se debe usar en caso de infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal, tales como herpes simple. Dado el efecto inhibitorio que los corticosteroides ejercen sobre la cicatrización de las heridas, los pacientes que hayan sido sometidos recientemente a cirugía nasal o que hayan sufrido un traumatismo nasal no deben utilizar corticosteroides por vía nasal hasta que no se haya producido la cicatrización.

Precauciones y advertencias:

En el caso de Furoato de Mometasona, no debe ser usado en presencia de una infección localizada y sin tratamiento que comprometa la mucosa nasal. Debido al efecto inhibitorio de los corticoides sobre la cicatrización de las heridas, los pacientes que han sido sometidos a cirugía nasal reciente o han presentado un trauma nasal, no deben usar corticosteroides nasales hasta que se presente la cicatrización. Después de 12 meses de tratamiento con, no se ha observado evidencia de atrofia de la mucosa nasal; adicionalmente, el Furoato de Mometasona tiende a revertir la mucosa nasal alterada hacia un fenotipo histológico normal. Pacientes que usan Furoato de Mometasona Spray Nasal durante varios meses o mayor tiempo, se deben examinar en busca de posibles cambios de la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada en la nariz o faringe, se debe suspender el tratamiento con Furoato de Mometasona Spray Nasal y se debe instaurar un tratamiento apropiado. La persistencia de la irritación nasofaríngea puede ser una indicación para suspender Furoato de Mometasona Spray Nasal. Furoato de Mometasona Spray Nasal debe usarse con precaución, si se utiliza, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o latentes del tracto respiratorio, o en infecciones micóticas, bacterianas, virales sistémicas sin tratamiento o en herpes simple ocular. No existe evidencia de una supresión del eje hipotálamo-hipófisisadrenal (HHA) después del tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona Spray Nasal. Sin embargo, los pacientes que se cambian de una terapia de administración a largo plazo con corticosteroides activos sistémicamente a Furoato de Mometasona Spray Nasal necesitan una vigilancia cuidadosa. El retiro de los corticosteroides sistémicos en estos pacientes puede producir una insuficiencia adrenal durante varios meses hasta que se recupere la función del eje HHA. Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia adrenal, se deben administrar nuevamente los corticosteroides sistémicos y se deben adoptar otras formas de terapia y medidas apropiadas. Después del uso de corticosteroides por vía intranasal, raramente se han reportado casos de perforación del tabique nasal o aumento de la presión intraocular. Si se observan signos o síntomas de infección bacteriana severa (como fiebre, dolor

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



facial/dental severo, persistente, unilateral, edem a orbitario o periorbitario o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente), se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico. No ha sido estudiada la eficacia ni la seguridad de Furoato de Mometasona Spray Nasal, en el tratamiento de los síntomas de rinosinusitis en niños y adolescentes menores de 12 años.

El Uso durante el embarazo y el periodo de lactancia: No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Al igual que con las otras preparaciones de corticosteroides nasales, sólo se debe usar Furoato de Mometasona Spray Nasal en mujeres embarazadas, madres en periodo de lactancia o mujeres en edad de concebir si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para la madre, el feto o el lactante. Se deben examinar cuidadosamente los recién nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo en busca de signos de hipoadrenalismo.

Sobredosis: Debido a que la biodisponibilidad sistémica de Furoato de Mometasona Spray Nasal es menor a 0,1% (con una sensibilidad de valoración de límite inferior 0,25 pg/mL), es improbable que ocurra una sobredosis que necesite cualquier terapia más que la observación, seguido de la iniciación de una dosis de prescripción apropiada.

Para el caso de la Olopatadina, evitar involucrarse en ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación, como conducir o manejar maquinaria. En un estudio clínico en el cual se comparó olopatadina spray nasal 0,4 %, y olopatadina spray nasal 0,6 % y placebo, la incidencia de somnolencia se presentó en un 0,5 % para ambas concentraciones de olopatadina y 0,0 % para el placebo. En ensayos clínicos, se ha descrito la aparición de somnolencia en algunos pacientes que tomaron olopatadina spray nasal. Los Pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades Peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación motora, como conducir o manejar maquinaria después de la Administración de olopatadina spray nasal. Evitar el uso Concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. El uso simultáneo de olopatadina spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central se debe evitar, porque puede producirse reducciones adicionales en el estado de Alerta y el deterioro adicional en el rendimiento del sistema Nervioso central. La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central con antagonistas de los Receptores h1 ocasiona un efecto aditivo que entorpece las funciones motoras "aprendidas"

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones: epistaxis, ulceración Nasal y perforación del tabique nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la Mucosa nasal. Suspender si se producen ulceraciones o Perforaciones. Antes de iniciar el tratamiento con olopatadina Spray, realizar un examen para asegurar que los pacientes estén Libres de enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. Realizar Exámenes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal y considerar la suspensión de olopatadina spray si los pacientes desarrollan úlceras nasales.

Reacciones adversas:

Faringitis, infección del tracto respiratorio superior; cefalea; epistaxis, ardor, irritación y ulceración nasal; irritación de garganta, cambios en el sentido del gusto tos, boca seca dolor de cabeza, cansancio.

Interacciones:

Evitar con: inhibidores de CYP3A (incluyendo medicamentos que contienen cobicistat).

Las interacciones farmacológicas con los inhibidores de las enzimas hepáticas no se prevén debido a que la olopatadina se elimina predominantemente por excreción renal. Tampoco se esperan interacciones que involucren el citocromo P450 y unión a las proteínas plasmáticas. La olopatadina no inhibe el metabolismo in vitro de sustratos específicos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se esperan interacciones de drogas que implican la inhibición P450. Debido a la modesta unión a proteínas de olopatadina (55%), tampoco se esperan interacciones de drogas a través de desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 12 años. 1 vez al día.

Máximo 2 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte el uso del producto de la referencia en rinitis alérgica en sus formas mixtas y perennes, puesto que lo allegado corresponde a estudios con rinitis estacionales. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios con mayor tiempo de duración dado que lo presentado corresponde a estudios de 14 días de seguimiento y la indicación corresponde a una patología crónica. La Sala considera que en caso de recomendar su aprobación, una vez recibida la argumentación del interesado, la indicación sería: para el manejo de exacerbaciones de rinitis alérgica que no responden a antihistamínicos orales o corticoides nasales en monoterapia.

3.1.4.2. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Radicado : 20191068135

Fecha : 11/04/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 2 mL contiene 50 mg de Tramadol + 10 mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.

- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

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

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tembor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

Interacciones:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativo, hipnótico o tranquilizante.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroideos puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpamida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.

Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 50 mg/10 mg, IV, es una ampolla en infusión durante una hora, seguida de media o una ampolla cada 4-6 horas, según necesidad, sin sobrepasar los 400 mg de tramadol día. IM: aplicar una cada 4-6 horas, según necesidad.

No se recomienda continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario:

Mujeres y hombres mayores de 14 años.

Acta No. 17 de 2019 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 asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 10 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.1., por cuanto no encuentra elementos que controviertan lo señalado por la Sala.

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

En un estudio de Pang W 2002, compara la asociación versus el uso de tramadol solo, en 40 pacientes sometidos a artroplastia y no muestra diferencias en eficacia analgésica. Los pacientes que recibieron la asociación presentaron menos náuseas y vómitos pero más sedación, por lo tanto, no se justifica la asociación a dosis fijas frente al uso individual de los principios activos con base en las necesidades del paciente y el criterio del médico. Otra información allegada por el interesado se refiere a los efectos analgésicos de tramadol y antieméticos de metoclopramida, efectos sobre los cuales la Sala no tiene ninguna duda.

3.1.4.3. GLYCOPYRRONIUM BROMIDE 0.5 mg/ml Y NEOSTIGMINE METILSULFATE 2.5 mg/ml

Expediente : 20160047

Radicado : 20191049014 / 20191052940

Fecha : 18/03/2019

Interesado : Advance Scientific de Colombia

Composición: Cada 1 ml de solución contiene 0,5 mg de Glycopyrronium Bromide (Glycopyrrolate) y 2,5 mg de Neostigmine Metilsulfate

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

Indicaciones:

Reversión del bloqueo neuromuscular residual no despolarizante (competitivo)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al bromuro de glicopirronio o al metilsulfato de neostigmina o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

La inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina no debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a ninguno de los dos ingredientes activos ni a pacientes con obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o urinario. Además, este producto no debe administrarse junto con suxametonio, ya que la neostigmina potencia los efectos de bloqueo mieloneural despolarizante de este agente.

Se deben evitar las combinaciones de anticolines

Terasa y antimuscarínicos como la neostigmina más glicopirronio en pacientes con un intervalo QT prolongado.

Precauciones y advertencias:

Administre con precaución a pacientes con broncoespasmo (precaución extrema), bradicardia, arritmias, infarto de miocardio reciente, epilepsia, hipotensión, parkinsonismo, vagotonía, ulceración péptica, hipertiroidismo, insuficiencia renal o glaucoma.

La administración de agentes anticolinesterasa a pacientes con anastomosis intestinal puede producir la rotura de la anastomosis o la fuga de los contenidos intestinales.

Aunque la inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina ha demostrado tener menos impacto en el sistema cardiovascular que la atropina con metilsulfato de neostigmina, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, hipertensión o tirotoxicosis.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que los compuestos de amonio cuaternario en dosis grandes bloquean los receptores de la placa terminal nicotínica muscular. Esto debe evaluarse antes de su administración en pacientes con miastenia gravis.

Usar con precaución en pacientes con epilepsia o enfermedad de Parkinson.

Este producto debe utilizarse con precaución en pacientes pirexiales debido a la inhibición de la sudoración.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:

El bromuro de glicopirronio componente del Glicopirrolato – metilsulfato de Neostigmina Inyectable puede provocar sequedad en la boca, dificultad en la micción, arritmias cardíacas y trastornos de la acomodación visual e inhibición de la sudoración.

El componente neostigmina de la inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina puede provocar náuseas, vómitos, aumento de la salivación, diarrea, calambres abdominales (más marcados con dosis más altas); los signos de sobredosificación incluyen broncoconstricción, aumento de las secreciones bronquiales, lagrimeo, sudoración excesiva, defecación involuntaria y micción, miosis, nistagmo, bradicardia, fotofobia, bloqueo cardíaco, arritmias, hipotensión, agitación, sueño excesivo y debilidad que eventualmente conduce a fasciculación y parálisis.

El componente glicopirronio-neostigmina puede dar lugar a hipersensibilidad, angioedema y reacción anafiláctica. Se desconoce su frecuencia.

Interacciones:

Los medicamentos anticolinesterasa mejoran la transmisión neuromuscular en el músculo voluntario e involuntario en la miastenia gravis.

Bloqueo neuromuscular no despolarizante inducido por los relajantes musculares utilizados en la anestesia; bloqueo neuromuscular inducido por antibióticos aminoglucósidos y agentes antiarrítmicos.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aminoglucósidos: efectos de la neostigmina antagonizada por los aminoglucósidos Cloroquina e hidroxiclороquina: los efectos de la neostigmina pueden ser disminuidos debido al potencial de cloroquina e hidroxiclороquina para incrementar los síntomas de la miastenia gravis.

Muchos medicamentos tienen efectos antimuscarínicos; el uso concomitante de dos o más de estos medicamentos puede aumentar los efectos secundarios como sequedad de boca, retención de orina y estreñimiento; el uso concomitante también puede llevar a confusión en los ancianos.

- Clindamicina: Efectos de neostigmina antagonizada por Clindamicina
- Litio: Efectos de neostigmina antagonizada por litio
- Relajantes musculares no despolarizantes: la neostigmina antagoniza los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes
- Polimixinas: Efectos de neostigmina antagonizada por polimixinas
- Procainamida: Efectos de neostigmina antagonizada por procainamida
- Propafenona: Efectos de neostigmina posiblemente antagonizados por propafenona
- Propranolol: Efectos de neostigmina antagonizada por propranolol
- Quinidina: Efectos de la neostigmina antagonizada por la quinidina
- Suxamethonium: Neostigmine potencia los efectos de Suxametonio
- Antimuscarínicos: Efectos de los parasimpatomiméticos antagonizados por los antimuscarínicos

Vía de administración: Inyección intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 ml por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos (equivalente a 0,5 mg de bromuro de glicopirronio con metilsulfato de neostigmina 2,5 mg a bromuro de glicopirronio 1 mg con metilsulfato de neostigmina 5 mg). Como alternativa, se pueden usar 0,02 ml / kg por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos, (equivalente a bromuro de glicopirronio 0,01 mg / kg con metilsulfato de neostigmina 0,05 mg / kg), se puede repetir la dosis (máximo total 2 ml)

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica:

0,02 ml / kg por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos (equivalente a bromuro de glicopirronio 0,01 mg / kg con metilsulfato de neostigmina 0,05 mg / kg). Estas dosis pueden repetirse si no se logra un adecuado revertimiento del bloqueo neuromuscular.

No se recomiendan dosis totales superiores a 2 ml, ya que esta dosis de neostigmina puede producir un bloqueo neuromuscular despolarizante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión 10/2018
- Información para Prescribir Versión 07/11/2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación para la indicación propuesta puesto que la mayor parte de lo allegado corresponde a información científica de los principios activos por separado, máxime que se propone una dosis única y ocasionalmente en dos dosis, a lo que se adiciona la necesidad de individualizar la posología de neostigmina con base en el relajante muscular utilizado, la duración de la relajación y las características del paciente. No está suficientemente establecido que la relación óptima de dosis glicopirronio neostigmina sea 1:5, la dosis recomendada de glicopirronio está entre 10 y 15 µg/kg.

Uno de los estudios soporte corresponde a un estudio de determinación de dosis de glicopirronio en mezcla con neostigmina en el que concluye que 5 µg/kg no son eficaces para prevenir arritmias y que 10 µg/kg si lo son, lo cual no es sustento para la asociación. Otros estudios comparan la eficacia de

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glicopirronio y atropina pero ninguno de ellos está orientado a soportar la asociación a dosis fijas en el uso propuesto.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO 5 mg + MONTELUKAST 10 mg.

Expediente : 20160675
Radicado : 20191057587
Fecha : 28/03/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a MONTELUKAST 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados, o al montelukast en monoterapia o asociado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
Insuficiencia renal severa.

Enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa típica de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

Precauciones y advertencias:

- Alergia al Montelukast, la Levocetirizina o a otros medicamentos.
- Pacientes que están tomando fenobarbital, rifampina, antidepresivos, medicamentos para la ansiedad, las enfermedades mentales o las

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- convulsiones, ritonavir, sedantes, píldoras para dormir, teofilina y tranquilizantes.
- Enfermedad renal.
 - Enfermedad hepática.
 - Embarazo o lactancia.
 - Trastornos o enfermedades mentales: puede producir agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, irritabilidad, sueños extraños, alucinaciones, depresión, dificultad para dormir o permanecer dormido, inquietud, sonambulismo, pensamientos o acciones suicidas, temblor
 - Levocetirizina puede causar somnolencia.
 - Se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas.
 - Se debe evitar tomar bebidas alcohólicas.

Reacciones adversas:

- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Acidez estomacal.
- Dolor de estómago.
- Cansancio.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o pantorrillas.
- Ronquera.
- Picazón.
- Sarpullido.
- Erupción de la piel.
- Fiebre.
- Síntomas similares a gripa.
- Hormigueo o entumecimiento en los brazos o las piernas.
- Dolor e inflamación de los senos paranasales.
- Somnolencia.
- Debilidad.
- Dolor de garganta Boca seca.
- Fiebre.
- Tos.
- Hemorragia nasal.
- Urticaria.
- Comezón.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Se debe tener cuidado al tomar: fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes adultos: La dosis recomendada es una cápsula por vía oral en la noche. Las cápsulas deben tomarse enteras con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos y adolescentes (<18 años de edad): Este medicamento no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (<79 ml/min)).

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <79 ml/min hasta >10 ml/min), el medicamento debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. ABIREX / BIRANONA 250 MG

Expediente : 20128309
Radicado : 2017077260 / 20181108099 / 20181172659 / 20181219980 /
20191048338 / 20191071646 / 20191081621
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Hispania, S.L.

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 recurso de reposición a la resolución No. 2018044320, y anexos al radicado, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición aclaran las dudas conceptuadas en el Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Abirex 250mg tableta (Abiraterona Acetato) fabricado por Synthon Hispania, S.L. con domicilio en Barcelona, España frente al producto de referencia Zytiga® 250mg tabletas de Janssen-Cilag.



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.8. PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. RIVAROXABAN ® 20mg

Expediente : 20153340
Radicado : 20181221151/20191076284/20191079688
Fecha : 09/04/2019 25/04/2019 30/04/2019
Interesado : Farma de Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de biodisponibilidad para el producto de referencia, entregando la información solicitada en Acta No. 36 de 2018, numeral 3.1.8.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación Clínica y Farmacología, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte competencia de la Sala.

Código del protocolo: BIO 090 v2, 2019-02 “ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE RIVAROXABAN TABLETAS 20 mg”

Producto Test: Rivaroxaban 20 mg tabletas cubiertas fabricado por Laboratorio Quibi S.A. para Farma de Colombia S.A.S .

Producto de referencia: Xarelto ® 20 mg tabletas cubiertas de Bayer A.G.

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas

Centro de BD-BE: Clínica Universidad de la Sabana/Universidad de la Sabana y Delivery Technologies Laboratory S.A.S.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. PROLUTEX

Expediente : 20161016

Radicado : 20191061943

Fecha : 03/04/2019

Interesado : Centro de Biomedicina Reproductiva del Valle S.A. – Fecundar S.A.

Composición: Cada mL contiene 22,48 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Manejo de programas especiales de fertilización y casos documentados (con laboratorio) de deficiencia de progesterona en el embarazo.

Prolutex es para mujeres que necesitan progesterona adicional durante el tratamiento en un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (ART) que no pueden usar ni tolerar preparaciones vaginales.

Contraindicaciones:

No use Prolutex en los siguientes casos:

- Si es alérgico (hipersensible) a la progesterona o a cualquiera de los demás componentes de Prolutex.
- Si sufre un sangrado vaginal (que no sea un período normal) que no ha sido evaluado por su médico
- Si tiene un aborto espontáneo y su médico sospecha que todavía hay tejido en el útero.
- Si ha tenido un embarazo fuera del útero (embarazo ectópico)
- Si actualmente tiene o ha tenido problemas graves de hígado.
- Si ha conocido o sospechado cáncer de mama o cáncer del tracto reproductivo
- Si tiene o ha tenido coágulos de sangre en las piernas, pulmones, ojos u otras partes del cuerpo
- Si tiene trastornos de porfiria (un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos de ciertas enzimas)

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si durante el embarazo ha tenido ictericia (color amarillo en los ojos y la piel debido a problemas hepáticos) picazón y / o ampollas en la piel.
- Si eres menor de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Se debe suspender el tratamiento si se sospecha alguna de las siguientes afecciones: infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolismo arterial o venoso, tromboflebitis o trombosis retiniana.

Se recomienda precaución en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Los pacientes con antecedentes de depresión deben ser observados de cerca. Considere la interrupción si los síntomas empeoran.

Debido a que la progesterona puede causar cierto grado de retención de líquidos, las condiciones que pueden verse influidas por este factor (por ejemplo, epilepsia, migraña, asma, disfunción cardíaca o renal) requieren una observación cuidadosa.

Se ha observado una disminución en la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, en la tolerancia a la glucosa en un pequeño número de pacientes que toman medicamentos combinados de estrógeno y progestágeno. El mecanismo de esta disminución es desconocido. Por este motivo, los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciben tratamiento con progesterona.

El uso de esteroides sexuales también puede aumentar el riesgo de lesiones vasculares retinianas. Para prevenir estas últimas complicaciones, se debe tener precaución en los usuarios mayores de 35 años, en los fumadores y en aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis. El uso debe terminarse en caso de eventos isquémicos transitorios, aparición de cefaleas graves repentinas o problemas de visión relacionados con edema papilar o hemorragia retiniana. La interrupción brusca de la administración de progesterona puede causar un aumento de la ansiedad, mal humor y una mayor sensibilidad a las convulsiones.

Antes de comenzar el tratamiento, la paciente y su pareja deben ser evaluados por un médico para determinar las causas de la infertilidad o las complicaciones del embarazo.

Reacciones adversas:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos secundarios muy comunes (que afectan a 1 de cada 10 pacientes tratados):

- Dolor, enrojecimiento, picazón, irritación o hinchazón en el lugar de la inyección
- Espasmo uterino
- Hemorragia vaginal.

Efectos secundarios comunes (que afectan a entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 pacientes tratados):

- Sobre estimulación de los ovarios (los síntomas incluyen dolor en la parte baja del estómago, sensación de sed y enfermedad y, en ocasiones, enfermedad, al pasar cantidades reducidas de orina concentrada y aumento de peso)
- Dolor de cabeza
- Estómago hinchado
- Dolor de estómago
- Estreñimiento
- Estar enfermo y sentirse enfermo
- Sensibilidad y / o dolor en los senos.
- Secreción vaginal
- Una sensación de hormigueo o irritación o picazón en la piel de la vagina y el área circundante
- Endurecimiento del área alrededor del sitio de inyección.
- Moretones alrededor del sitio de inyección
- Fatiga (cansancio excesivo, agotamiento, letargo).

Efectos secundarios poco frecuentes (que afectan a entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1000 pacientes tratados):

- Cambios en el estado de ánimo
- Mareos
- Insomnio
- Trastornos estomacales e intestinales (incluyendo malestar estomacal y / o sensibilidad, viento, espasmos dolorosos y arcadas)
- Erupciones en la piel (incluida la piel roja y caliente, o protuberancias o ronchas elevadas y con picazón, o piel seca, agrietada o con ampollas o hinchada)
- Hinchazón y / o agrandamiento de los senos.
- Sensación de calor
- Sensación general de incomodidad o "sensación de mal humor"
- Dolor.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes trastornos, aunque no se informaron por los pacientes en estudios clínicos con Prolutex, se han descrito con otras progestinas: depresión, coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos (ictericia), incapacidad para dormir (insomnio), síndrome premenstrual y menstrual trastornos, urticaria, acné, crecimiento excesivo de vello, pérdida de cabello (alopecia), aumento de peso y reacciones anafilactoides.

Interacciones:

Puede presentar interacción con los siguientes medicamentos:

- Carbamazepina
- Rifampicina
- Griseofulvina
- Fenitoína y fenobarbital
- Productos herbales que contienen hierba de San Juan.
- Ciclosporina
- Medicamentos para la diabetes.
- Ketoconazol

Prolutex no debe ser administrado al mismo tiempo que cualquier otro medicamento inyectable.

Los medicamentos que se sabe inducen el sistema del citocromo-P450-3A4 hepático (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoína o St. John'sWort (productos herbales que contienen *Hypericum perforatum*) pueden aumentar la tasa de eliminación y, por lo tanto, disminuir la biodisponibilidad de la progesterona. En contraste, el ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450-3A4 pueden disminuir la tasa de eliminación y por lo tanto aumentar la biodisponibilidad de la progesterona.

Dado que la progesterona puede influir en el control de la diabetes, podría ser necesario un ajuste en la dosis antidiabética

Los progestágenos pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, lo que conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y un riesgo de toxicidad.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se ha evaluado el efecto de los productos inyectables concomitantes sobre la exposición a la progesterona de Lubion. No se recomienda el uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual es una inyección diaria de 25 mg, generalmente hasta las 12 semanas de embarazo confirmado (es decir, 10 semanas de tratamiento); en mujeres adultas mayores de 18 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191061943

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

Composición: Cada mL contiene 22,48 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Manejo de programas especiales de fertilización y casos documentados (con laboratorio) de deficiencia de progesterona en el embarazo.

Prolutex es para mujeres que necesitan progesterona adicional durante el tratamiento en un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (ART) que no pueden usar ni tolerar preparaciones vaginales.

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No use Prolutex en los siguientes casos:

- Si es alérgico (hipersensible) a la progesterona o a cualquiera de los demás componentes de Prolutex.
- Si sufre un sangrado vaginal (que no sea un período normal) que no ha sido evaluado por su médico
- Si tiene un aborto espontáneo y su médico sospecha que todavía hay tejido en el útero.
- Si ha tenido un embarazo fuera del útero (embarazo ectópico)
- Si actualmente tiene o ha tenido problemas graves de hígado.
- Si ha conocido o sospechado cáncer de mama o cáncer del tracto reproductivo
- Si tiene o ha tenido coágulos de sangre en las piernas, pulmones, ojos u otras partes del cuerpo
- Si tiene trastornos de porfiria (un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos de ciertas enzimas)
- Si durante el embarazo ha tenido ictericia (color amarillo en los ojos y la piel debido a problemas hepáticos) picazón y / o ampollas en la piel.
- Si eres menor de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Se debe suspender el tratamiento si se sospecha alguna de las siguientes afecciones: infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolismo arterial o venoso, tromboflebitis o trombosis retiniana.

Se recomienda precaución en pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Los pacientes con antecedentes de depresión deben ser observados de cerca. Considere la interrupción si los síntomas empeoran.

Debido a que la progesterona puede causar cierto grado de retención de líquidos, las condiciones que pueden verse influidas por este factor (por ejemplo, epilepsia, migraña, asma, disfunción cardíaca o renal) requieren una observación cuidadosa.

Se ha observado una disminución en la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, en la tolerancia a la glucosa en un pequeño número de pacientes que toman

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos combinados de estrógeno y progestágeno. El mecanismo de esta disminución es desconocido. Por este motivo, los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciben tratamiento con progesterona.

El uso de esteroides sexuales también puede aumentar el riesgo de lesiones vasculares retinianas. Para prevenir estas últimas complicaciones, se debe tener precaución en los usuarios mayores de 35 años, en los fumadores y en aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis. El uso debe terminarse en caso de eventos isquémicos transitorios, aparición de cefaleas graves repentinas o problemas de visión relacionados con edema papilar o hemorragia retiniana. La interrupción brusca de la administración de progesterona puede causar un aumento de la ansiedad, mal humor y una mayor sensibilidad a las convulsiones.

Antes de comenzar el tratamiento, la paciente y su pareja deben ser evaluados por un médico para determinar las causas de la infertilidad o las complicaciones del embarazo.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (que afectan a 1 de cada 10 pacientes tratados):

- Dolor, enrojecimiento, picazón, irritación o hinchazón en el lugar de la inyección
- Espasmo uterino
- Hemorragia vaginal.

Efectos secundarios comunes (que afectan a entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 pacientes tratados):

- Sobre estimulación de los ovarios (los síntomas incluyen dolor en la parte baja del estómago, sensación de sed y enfermedad y, en ocasiones, enfermedad, al pasar cantidades reducidas de orina concentrada y aumento de peso)
- Dolor de cabeza
- Estómago hinchado
- Dolor de estómago
- Estreñimiento

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Estar enfermo y sentirse enfermo**
- **Sensibilidad y / o dolor en los senos.**
- **Secreción vaginal**
- **Una sensación de hormigueo o irritación o picazón en la piel de la vagina y el área circundante**
- **Endurecimiento del área alrededor del sitio de inyección.**
- **Moretones alrededor del sitio de inyección**
- **Fatiga (cansancio excesivo, agotamiento, letargo).**

Efectos secundarios poco frecuentes (que afectan a entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1000 pacientes tratados):

- **Cambios en el estado de ánimo**
- **Mareos**
- **Insomnio**
- **Trastornos estomacales e intestinales (incluyendo malestar estomacal y / o sensibilidad, vientos, espasmos dolorosos y arcadas)**
- **Erupciones en la piel (incluida la piel roja y caliente, o protuberancias o ronchas elevadas y con picazón, o piel seca, agrietada o con ampollas o hinchada)**
- **Hinchazón y / o agrandamiento de los senos.**
- **Sensación de calor**
- **Sensación general de incomodidad o "sensación de mal humor"**
- **Dolor.**

Los siguientes trastornos, aunque no se informaron por los pacientes en estudios clínicos con Prolutex, se han descrito con otras progestinas: depresión, coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos (ictericia), incapacidad para dormir (insomnio), síndrome premenstrual y menstrual trastornos, urticaria, acné, crecimiento excesivo de vello, pérdida de cabello (alopecia), aumento de peso y reacciones anafilactoides.

Interacciones:

Puede presentar interacción con los siguientes medicamentos:

- **Carbamazepina**
- **Rifampicina**
- **Griseofulvina**

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Fenitoína y fenobarbital
- Productos herbales que contienen hierba de San Juan.
- Ciclosporina
- Medicamentos para la diabetes.
- Ketoconazol

Prolutex no debe ser administrado al mismo tiempo que cualquier otro medicamento inyectable.

Los medicamentos que se sabe inducen el sistema del citocromo-P450-3A4 hepático (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoína o St. John'sWort (productos herbales que contienen Hypericum perforatum) pueden aumentar la tasa de eliminación y, por lo tanto, disminuir la biodisponibilidad de la progesterona. En contraste, el ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450-3A4 pueden disminuir la tasa de eliminación y por lo tanto aumentar la biodisponibilidad de la progesterona.

Dado que la progesterona puede influir en el control de la diabetes, podría ser necesario un ajuste en la dosis antidiabética

Los progestágenos pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, lo que conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y un riesgo de toxicidad.

No se ha evaluado el efecto de los productos inyectables concomitantes sobre la exposición a la progesterona de Lubion. No se recomienda el uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual es una inyección diaria de 25 mg, generalmente hasta las 12 semanas de embarazo confirmado (es decir, 10 semanas de tratamiento); en mujeres adultas mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N10

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191061943.

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.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. FLAGYL® ÓVULOS 500mg

Expediente : 19925136
Radicado : 2017010698 / 20181215566
Fecha : 19/10/2018
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición: Metronidazol 500mg
Forma farmacéutica: Ovulos

Indicaciones:

Tratamiento alternativo a la vía oral de la vaginitis por trichomonas.

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Posología.
- INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA FLAGYL® 500mg OVULOS (Metronidazol) CCDS V12 LRC 24/Octubre 2.016. Revisión Octubre 2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2018009907 del 21 de Agosto de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Posología**
- **Información Prescriptiva FLAGYL® 500mg OVULOS (Metronidazol) CCDS V12 LRC 24/Octubre 2.016. Revisión Octubre 2018.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

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).**
- **Antecedentes de discrasias sanguíneas.**
- **Niños menores de dos años.**
- **Primer trimestre del embarazo.**
- **Lactancia.**

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con productos de uso sistémico que contienen metronidazol.

Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales, ó hasta que se alcancen los valores de referencia. Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Precauciones:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La administración prolongada de FLAGYL® debe ser evaluada cuidadosamente. Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, 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.
- El uso simultáneo de Metronidazol Óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Nuevas Reacciones Adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han reportado casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos

- Trastornos psicóticos incluyendo confusión y alucinaciones
- Animo depresivo

Trastornos del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.
- Meningitis aséptica

Trastornos 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

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Oído y del laberinto

- Discapacidad auditiva/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).
- Tinnitus

Trastornos 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).

Trastornos hepatobiliares

- Aumento de las enzimas hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o hepatitis mixta y daño hepatocelular, han sido reportados algunas veces con ictericia ha sido reportado.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento facial, urticaria,
- Erupciones pustulares
- Erupción fija por medicamento
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nueva Posología:

- **Trichomoniasis**

Este medicamento debe administrarse por vía vaginal según las siguientes pautas: Introducir por la noche en el fondo de la vagina un óvulo vaginal durante 10 días. Esta terapéutica debe ir asociada siempre con la administración de metronidazol por vía oral (Flagyl 500mg comprimidos).

Es importante que la pareja sexual del paciente reciba tratamiento (oral y/o vaginal) según sea el caso simultáneamente.



3.1.9.2. LEVOFLOXACINO TABLETAS RECUBIERTAS X 500 mg LEVOFLOXACINO 750 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19948602 / 20101850
Radicado : 20191060879 / 20191060886
Fecha : 02/04/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

- Cada Tableta contiene 512.462 mg de Levofloxacino Hemihidrato equivalente a 500 mg de Levofloxacino base
- Cada Tableta contiene Levofloxacino Hemihidrato equivalente a 750 mg de Levofloxacino base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En infecciones localizadas en tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, tracto urinario y en general para gérmenes sensibles a esta quinolona.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina. Precauciones y advertencias: los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

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
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión IPPLev500TRVR0004239 Versión 4.2

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Levofloxacinó tabletas recubiertas se administra una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y de la gravedad de la infección así como de la sensibilidad del probable agente causal.

En casos en los cuales ha sido necesario el tratamiento intravenoso inicial con Levofloxacinó solución para infusión (pacientes para los cuales la administración oral es inapropiada), usualmente es posible pasar a la ruta oral después de unos pocos días, de acuerdo a la condición del paciente. Dada la bioequivalencia de las formas oral y parenteral, se puede usar la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacinó son las siguientes:

Dosis en los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min)

Indicación	Pauta posológica (según la gravedad)	Duración del tratamiento (según la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 – 14 días
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7 – 14 días

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cistitis no complicadas	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Antrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

Una dosis de 750 mg una vez al día durante 7 a 14 días puede utilizarse para infecciones complicadas de la piel y para neumonía adquirida en el hospital. Puede administrarse en un periodo más corto, una dosis de 750 mg una vez al día durante 5 días para la neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis bacteriana aguda, infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min): La administración de Levofloxacino tabletas recubiertas en estos pacientes está contraindicada.

Insuficiencia hepática

La administración de Levofloxacino tabletas recubiertas en estos pacientes está contraindicada.

Población de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en población de edad avanzada, salvo que sea requerido.

Población pediátrica

Levofloxacino está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (menores de 18 años).

Nuevas contraindicaciones

Levofloxacino tabletas recubiertas no se debe usar:

- En pacientes con Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas, otras quinolonas (antibacterianos quinolónicos relacionados) o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con epilepsia.
- En pacientes con trastornos renales y hepáticos.
- En pacientes con historia conocida de miastenia grave.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas (no administrar en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio).
- En la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.
- En niños o adolescentes en fase de crecimiento (menores de 18 años).
- Durante el embarazo.
- En mujeres en periodo de lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para algunas especies seleccionadas. Por tanto, se requiere información local de resistencia; se debe buscar diagnóstico microbiológico con aislamiento del patógeno y demostración de su susceptibilidad, especialmente para infecciones severas o fallos en responder al tratamiento.

S. aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Por lo tanto no se recomienda levofloxacin para el tratamiento de infecciones por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a levofloxacin (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

Levofloxacin se puede utilizar en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y de la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones se hayan diagnosticado adecuadamente.

La resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* - el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario - varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben tener en cuenta las tasas de resistencia local en *E. coli* a fluoroquinolonas.

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina.

Ántrax por inhalación: el uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad del *Bacillus anthracis* in vitro y en datos procedentes de experimentación animal junto con

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben referirse a documentos consensuados tanto nacional y/o internacionalmente en cuanto al tratamiento del ántrax.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales.

Reacciones adversas graves y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central
Las fluoroquinolonas, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas a semanas después de iniciar el medicamento. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

Se debe suspender este tratamiento inmediatamente al presentar los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo este medicamento, en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendones

Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. La tendinitis puede aparecer raramente durante el tratamiento con quinolonas. Afecta generalmente al tendón de Aquiles y también se ha informado con el manguito rotador (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones, pudiendo llegar a producirse ruptura del tendón. La tendinitis o ruptura de tendón, algunas veces de forma bilateral, puede producirse en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con levofloxacin y se han notificado hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de ruptura del tendón es mayor en pacientes de más de 60 años, en pacientes que estén recibiendo dosis diarias de 1000 mg, en pacientes que estén utilizando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



factores que pueden aumentar independientemente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, la insuficiencia renal y los trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores. Por ello, es necesario controlar estrechamente a estos pacientes si se les prescribe levofloxacin. En caso que el paciente experimente dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacin e iniciarse el tratamiento apropiado (p. ej. inmovilización) en el tendón afectado. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen al primer signo de tendinitis o ruptura del tendón y que se pongan en contacto con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano que no sea quinolona. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (Ej. Colitis pseudomembranosa)

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacin (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (Ej. colitis pseudomembranosa). La gravedad de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacin y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un aumento del riesgo de reacciones en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo: convulsiones y aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudomotor cerebri) y psicosis tóxica. También pueden causar nerviosismo, ansiedad, pesadillas, paranoia, mareos, confusión, temblores, alucinaciones, depresión y pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones adversas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben este medicamento, suspéndalo inmediatamente e instituya medidas apropiadas. Como con todas las fluoroquinolonas, use este fármaco cuando los beneficios del tratamiento superen los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechosos de SNC (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o reducir el umbral de convulsión.

Pacientes con predisposición convulsiva

Como con otras quinolonas, el levofloxacin se debe usar con extrema precaución en pacientes con predisposición a convulsiones.

Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia. Está contraindicado en el tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacin en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Levofloxacin tabletas recubiertas no debe administrarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que levofloxacin se elimina fundamentalmente por los riñones.

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p. ej. angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la administración de la primera dosis. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o acudir a urgencias, los cuales tomarán las medidas urgentes necesarias.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones bullosas graves

Se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacino. Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento.

Alteraciones de la glucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre

Prevención de la fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacino. Aunque la fotosensibilización es rara con levofloxacino, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p. ej. lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación.

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino.

En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacino. En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, debe interrumpirse inmediatamente y, si es

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible y necesario, cambiar a un antibiótico sin fluoroquinolona y tomar las medidas adecuadas Levofloxacin debe ser usado con precaución en pacientes psicóticos o pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo
- Uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (p. Ej. Antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p. Ej. Hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Enfermedad cardíaca (p. Ej. Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, en estas poblaciones

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensitiva o sensoriomotora que afecta a axones pequeños o grandes que producen parestesias, hipoestusias, disestusias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas. Los síntomas pueden ocurrir poco después del inicio del medicamento y pueden ser irreversibles en algunos pacientes.

Puede causar síntomas en los brazos o piernas, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, debilidad o un cambio en la sensación táctil y la percepción de dolor, temperatura, ubicación espacial y sensación vibratoria. Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacin si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica. Esto podría minimizar el posible riesgo de desarrollar una condición

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



irreversible. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica.

Alteraciones hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática, incluyendo insuficiencia hepática fatal, en pacientes que reciben levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p. ej. sepsis . Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y falla pulmonar que requiere soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Aneurisma aórtico y disección.

Los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección, particularmente en la población de edad avanzada, después de la ingesta de fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de la consideración de otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad aneurismática o en pacientes con diagnóstico de aorta aneurisma o disección aórtica, o en presencia de otro riesgo factores o condiciones que predisponen al aneurisma aórtico o disección.

En caso de dolor abdominal repentino, torácico o de espalda, los pacientes deben ser aconsejados consultar inmediatamente a un médico.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

Existe un posible riesgo de desprendimiento de retina con el uso de Levofloxacino. El desprendimiento de la retina es una emergencia médica y los síntomas incluyen súbita aparición de escombros en el campo de visión, la percepción de destellos de luz en el ojo afectado, la sensación de una sombra o cortina sobre la porción del campo visual, y la pérdida repentina o completa de visión.

Sobreinfección

El uso de levofloxacino, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia, se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con levofloxacino la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

Levofloxacino puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Advertencias sobre excipientes

Levofloxacino 500mg: Este producto contiene tartrazina (pigmento amarillo # 5) que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria, y shock anafiláctico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Nuevas reacciones adversas

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones fúngicas incluyendo infección por <i>Cándida</i> , resistencia a patógenos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Leucopenia, eosinofilia
	Rara	Trombocitopenia, neutropenia
	No conocida	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Angioedema, hipersensibilidad
	No conocida	Shock anafiláctico ^a , shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4). Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en algunas ocasiones pueden ocurrir incluso luego de la primera dosis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
	Rara	Hipoglucemia particularmente en pacientes
	No conocida	Hiper glucemia, coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
	Poco frecuente	Ansiedad, estado de confusión, nerviosismo
	Rara	Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia), depresión, agitación, sueño anormal, pesadillas
	No conocida	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de Deterioro de la memoria, delirio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, temblor, disgeusia
	Rara	Convulsiones, parestesia
	No conocida	Neuropatía periférica sensorial, Neuropatía periférica sensitivo-motora, parosmia incluyendo anosmia, discinesia, trastorno extrapiramidal, ageusia, síncope, hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares	Rara	Alteraciones visuales tales como visión borrosa
	No conocida	Pérdida transitoria de la visión, uveítis.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
	Rara	Tinnitus
	No conocida	Pérdida de la audición, deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos	Rara	Taquicardia, palpitaciones
	No conocida	Taquicardia ventricular que puede resultar en paro cardíaca, arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
	No conocida	Broncoespasmo, neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, estreñimiento
	No conocida	Diarrea hemorrágica, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)
	Poco frecuente	Aumento de bilirrubina en sangre
	No conocida	Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante se han reportado con levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^b	Poco frecuente	Exantema, rash, prurito, urticaria, hiperhidrosis
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4), vasculitis leucocitoclástica, estomatitis. Las reacciones mucocutáneas en algunos casos pueden ocurrir después de la primera dosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia, mialgia
	Rara	Trastornos del tendón incluyendo tendinitis (p. ej. tendón de Aquiles), debilidad muscular, que puede ser especialmente

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		importante en pacientes con miastenia gravis
	No conocida	Rabdomiólisis, ruptura de tendón (p. ej. tendón de Aquiles), ruptura de ligamento, ruptura muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Aumento de la creatinina sérica
	Rara	Insuficiencia renal aguda (p. ej. debida a nefritis intersticial)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia
	Rara	Pirexia
	No conocida	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)

^aLas reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

^bLas reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas incluyen crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Levofloxacinó

Sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina

La absorción de levofloxacinó disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con Levofloxacinó tabletas recubiertas, sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (solo fórmulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos que contienen zinc parece reducir la absorción de las mismas por vía oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes



tampón) durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacino tabletas recubiertas.

Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacino.

Sucralfato

La biodisponibilidad de Levofloxacino tabletas recubiertas disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos sucralfato y Levofloxacino, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Levofloxacino tabletas recubiertas.

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y teofilina en ningún estudio clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacino solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino. El aclaramiento renal de levofloxacino se redujo por cimetidina (24%) y Probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética probablemente sean de escasa relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacino conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con deterioro renal.

Otra información relevante

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos disponibles han demostrado que la farmacocinética de levofloxacin no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacin junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de Levofloxacin sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacin.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacin, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

Otra información relevante

En información disponible de interacción farmacocinética, levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, Levofloxacin tabletas recubiertas puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que soporte la posología para la concentración 750 mg en donde acorta el tiempo de tratamiento. Así mismo, precisar, con el debido soporte, en que casos es de primera línea y segunda línea, en las indicaciones especificadas en la posología.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas contraindicaciones

Levofloxacinio tabletas recubiertas no se debe usar:

- En pacientes con Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas, otras quinolonas (antibacterianos quinolónicos relacionados) o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con epilepsia.
- En pacientes con trastornos renales y hepáticos.
- En pacientes con historia conocida de miastenia grave.
- En pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas (no administrar en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio).
- En la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.
- En niños o adolescentes en fase de crecimiento (menores de 18 años).
- Durante el embarazo.
- En mujeres en periodo de lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para algunas especies seleccionadas. Por tanto, se requiere información local de resistencia; se debe buscar diagnóstico microbiológico con aislamiento del patógeno y demostración de su susceptibilidad, especialmente para infecciones severas o fallos en responder al tratamiento.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



S. aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Por lo tanto no se recomienda levofloxacin para el tratamiento de infecciones por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a levofloxacin (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

Levofloxacin se puede utilizar en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y de la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones se hayan diagnosticado adecuadamente.

La resistencia a fluoroquinolonas de E. coli - el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario - varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben tener en cuenta las tasas de resistencia local en E. coli a fluoroquinolonas.

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina.

Ántrax por inhalación: el uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad del Bacillus anthracis in vitro y en datos procedentes de experimentación animal junto con datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben referirse a documentos consensuados tanto nacional y/o internacionalmente en cuanto al tratamiento del ántrax.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales.

Reacciones adversas graves y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas a semanas después de iniciar el medicamento. Los

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

Se debe suspender este tratamiento inmediatamente al presentar los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo este medicamento, en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendones

Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. La tendinitis puede aparecer raramente durante el tratamiento con quinolonas. Afecta generalmente al tendón de Aquiles y también se ha informado con el manguito rotador (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones, pudiendo llegar a producirse ruptura del tendón. La tendinitis o ruptura de tendón, algunas veces de forma bilateral, puede producirse en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con levofloxacino y se han notificado hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de ruptura del tendón es mayor en pacientes de más de 60 años, en pacientes que estén recibiendo dosis diarias de 1000 mg, en pacientes que estén utilizando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar independientemente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, la insuficiencia renal y los trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores. Por ello, es necesario controlar estrechamente a estos pacientes si se les prescribe levofloxacino. En caso que el paciente experimente dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacino e iniciarse el tratamiento apropiado (p. ej. inmovilización) en el tendón afectado. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen al primer signo de tendinitis o ruptura del tendón y que se pongan en contacto con su médico para cambiar a un

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento antimicrobiano que no sea quinolona. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile (Ej. Colitis pseudomembranosa)

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacin (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a Clostridium difficile (Ej. colitis pseudomembranosa). La gravedad de la enfermedad asociada a Clostridium difficile (EACD) puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacin y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un aumento del riesgo de reacciones en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo: convulsiones y aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudomotor cerebri) y psicosis tóxica. También pueden causar nerviosismo, ansiedad, pesadillas, paranoia, mareos, confusión, temblores, alucinaciones, depresión y pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben este medicamento, suspéndalo inmediatamente e instituya medidas apropiadas. Como con todas las fluoroquinolonas, use este fármaco cuando los beneficios del tratamiento superen los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechosos de SNC (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o reducir el umbral de convulsión.

Pacientes con predisposición convulsiva

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otras quinolonas, el levofloxacinó se debe usar con extrema precaución en pacientes con predisposición a convulsiones.

Levofloxacinó está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia. Está contraindicado en el tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacinó en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Levofloxacinó tabletas recubiertas no debe administrarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que levofloxacinó se elimina fundamentalmente por los riñones.

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacinó puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p. ej. angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la administración de la primera dosis. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o acudir a urgencias, los cuales tomarán las medidas urgentes necesarias.

Reacciones bullosas graves

Se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacinó. Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento.

Alteraciones de la glucemia

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre

Prevención de la fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacin. Aunque la fotosensibilización es rara con levofloxacin, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p. ej. lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacin, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación.

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacin.

En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacin. En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, debe interrumpirse inmediatamente y, si es posible y necesario, cambiar a un antibiótico sin fluoroquinolona y tomar las medidas adecuadas. Levofloxacin debe ser usado con precaución en pacientes psicóticos o pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo
- Uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (p. Ej. Antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p. Ej. Hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Enfermedad cardíaca (p. Ej. Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)
-

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, en estas poblaciones

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensitiva o sensoriomotora que afecta a axones pequeños o grandes que producen parestesias, hipoestusias, disestusias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas. Los síntomas pueden ocurrir poco después del inicio del medicamento y pueden ser irreversibles en algunos pacientes.

Puede causar síntomas en los brazos o piernas, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, debilidad o un cambio en la sensación táctil y la percepción de dolor, temperatura, ubicación espacial y sensación vibratoria. Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacino si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica. Esto podría minimizar el posible riesgo de desarrollar una condición irreversible. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática, incluyendo insuficiencia hepática fatal, en pacientes que reciben levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p. ej. sepsis . Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y falla pulmonar que requiere soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Aneurisma aórtico y disección.

Los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección, particularmente en la población de edad avanzada, después de la ingesta de fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de la consideración de otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad aneurismática o en pacientes con diagnóstico de aorta aneurisma o disección aórtica, o en presencia de otro riesgo factores o condiciones que predisponen al aneurisma aórtico o disección.

En caso de dolor abdominal repentino, torácico o de espalda, los pacientes deben ser aconsejados consultar inmediatamente a un médico.

Trastornos oculares

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

Existe un posible riesgo de desprendimiento de retina con el uso de Levofloxacino. El desprendimiento de la retina es una emergencia médica y los síntomas incluyen súbita aparición de escombros en el campo de visión, la percepción de destellos de luz en el ojo afectado, la sensación de una sombra o cortina sobre la porción del campo visual, y la pérdida repentina o completa de visión.

Sobreinfección

El uso de levofloxacino, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia, se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con levofloxacino la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

Levofloxacino puede inhibir el crecimiento de Mycobacterium tuberculosis y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Advertencias sobre excipientes

Levofloxacino 500mg: Este producto contiene tartrazina (pigmento amarillo # 5) que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria, y shock anafiláctico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida, resistencia a patógenos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Leucopenia, eosinofilia
	Rara	Trombocitopenia, neutropenia
	No conocida	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Angioedema, hipersensibilidad
	No conocida	Shock anafiláctico ^a , shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4). Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en algunas ocasiones pueden ocurrir incluso luego de la primera dosis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
	Rara	Hipoglucemia particularmente en pacientes
	No conocida	Hiperoglucemia, coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
	Poco frecuente	Ansiedad, estado de confusión, nerviosismo
	Rara	Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia), depresión, agitación, sueño anormal, pesadillas
	No conocida	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de Deterioro de la memoria, delirio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, temblor, disgeusia
	Rara	Convulsiones, parestesia
	No conocida	Neuropatía periférica sensorial, Neuropatía periférica sensitivo-motora, parosmia incluyendo anosmia, discinesia, trastorno extrapiramidal, ageusia, síncope,

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares	Rara	Alteraciones visuales tales como visión borrosa
	No conocida	Pérdida transitoria de la visión, uveítis.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
	Rara	Tinnitus
	No conocida	Pérdida de la audición, deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos	Rara	Taquicardia, palpitaciones
	No conocida	Taquicardia ventricular que puede resultar en paro cardíaca, arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
	No conocida	Broncoespasmo, neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, estreñimiento
	No conocida	Diarrea hemorrágica, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)
	Poco frecuente	Aumento de bilirrubina en sangre
	No conocida	Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante se han reportado con levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^b	Poco frecuente	Exantema, rash, prurito, urticaria, hiperhidrosis
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de fotosensibilización (ver sección 4.4), vasculitis leucocitoclástica, estomatitis. Las reacciones

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		mucocutáneas en algunos casos pueden ocurrir después de la primera dosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia, mialgia
	Rara	Trastornos del tendón incluyendo tendinitis (p. ej. tendón de Aquiles), debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis
	No conocida	Rabdomiólisis, ruptura de tendón (p. ej. tendón de Aquiles), ruptura de ligamento, ruptura muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Aumento de la creatinina sérica
	Rara	Insuficiencia renal aguda (p. ej. debida a nefritis intersticial)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia
	Rara	Pirexia
	No conocida	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)

^aLas reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

^bLas reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas incluyen crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Levofloxacin

Sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con Levofloxacin tabletas recubiertas, sales



de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos que contienen zinc parece reducir la absorción de las mismas por vía oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón) durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacin tabletas recubiertas.

Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacin.

Sucralfato

La biodisponibilidad de Levofloxacin tabletas recubiertas disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos sucralfato y Levofloxacin, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Levofloxacin tabletas recubiertas.

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin y teofilina en ningún estudio clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacin fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacin solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se redujo

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por cimetidina (24%) y Probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética probablemente sean de escasa relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacin conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con deterioro renal.

Otra información relevante

Datos disponibles han demostrado que la farmacocinética de levofloxacin no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacin junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de Levofloxacin sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacin.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacin, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).



Otra información relevante

En información disponible de interacción farmacocinética, levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, Levofloxacin tabletas recubiertas puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

3.1.9.3. **BENVIDA® 50 MG TABLETA RECUBIERTA** **BENVIDA® 100 MG TABLETA RECUBIERTA** **BENVIDA® 150 MG TABLETA RECUBIERTA** **BENVIDA® 200 MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20091484 / 20091485 / 20091486 / 20091489
Radicado : 20191054464 / 20191054467 / 20191054468 / 20191054472
Fecha : 26/03/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Benvida® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- terapia de adición en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

Precauciones y advertencias:

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardiaca

Se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardiaca o enfermedades cardiacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardiaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardiaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardiaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardiaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicida y trastornos del comportamiento: se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideación suicida y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

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 Enero 2019 (CCDS C2018 018)
- Información para Prescribir Versión Enero 2019 (CCDS C2018 018)

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Benvida® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Benvida® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Benvida® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas recubiertas no deben ser partidas.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

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

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Inserto Versión Enero 2019 (CCDS C2018 018)**
- **Información para Prescribir Versión Enero 2019 (CCDS C2018 018)**

Nueva dosificación

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Benvida® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Benvida® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Benvida® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas recubiertas no deben ser partidas.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

3.1.9.4. DETRUSITOL® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 226031
Radicado : 20191058362
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de Tolterodina L-Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antimuscarínico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con retención urinaria, obstrucción gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho, retención gástrica, enfermedad hepática, embarazo y lactancia, hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a 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
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para el Prescriptor Versión CDSv 11Apr2008_v 4.0
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Adultos (incluidos los ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación con las tabletas de tolterodina es de 2 mg dos veces al día. La dosis diaria total se puede reducir a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Uso en los niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que tienen deterioro de la función hepática.

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al tolterodina o a cualquier otro componente del producto
- Retención urinaria

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Obstrucción gastrointestinal.
- Retención gástrica.
- Enfermedad hepática severa.
- Lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

La tolterodina debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes

- Con riesgo de retención urinaria
- Con riesgo de disminución en la motilidad gastrointestinal
- Con insuficiencia renal.
- Con insuficiencia hepática.
- Con miastenia grave.

En un estudio sobre el efecto en el intervalo QT de la Tolterodina con tabletas de liberación inmediata, el efecto sobre el intervalo QT apareció con dosis superiores a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con respecto a los metabolizadores extensivos (ME).

El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben tenerse en cuenta en las decisiones clínicas al momento de prescribir cápsulas de tolterodina de liberación inmediata para pacientes con:

- Prolongación de QT documentada o congénita
- Pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores de la CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es de 2 mg para pacientes en tratamiento conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol).”

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por, o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar tolterodina durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se debe evitar la administración de tolterodina durante la lactancia debido a que no existen datos disponibles sobre la excreción en la leche materna en humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tolterodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad en la boca, dispepsia, y reducción de la lagrimación.

Estudios clínicos: A continuación se enumeran los eventos adversos que se considera que están posiblemente relacionados con el fármaco tomados de estudios realizados con tolterodina en tabletas.

Infecciones e infestaciones: bronquitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos oculares: visión anormal (incluyendo acomodación anormal), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico.

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo: piel seca.

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: dolor en el pecho, fatiga.

Investigaciones: aumento de peso.

Se informaron los siguientes eventos adversos que fueron reportados durante la vigilancia POST-COMERCIALIZACIÓN:

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria.

Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema periférico.

Se han informado casos de agravamiento de los síntomas de la demencia (por ejemplo confusión, desorientación, delirios) después de que se iniciara un tratamiento con tolterodina en pacientes que consumían inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Nuevas interacciones

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por, o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

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

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para el Prescriptor Versión CDSv 11Apr2008_v 4.0**
- **Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja**

Nueva dosificación

Adultos (incluidos los ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación con las tabletas de tolterodina es de 2 mg dos veces al día. La dosis diaria total se puede reducir a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Uso en los niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que tienen deterioro de la función hepática.

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- **Hipersensibilidad conocida al tolterodina o a cualquier otro componente del producto**
- **Retención urinaria**
- **Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.**
- **Obstrucción gastrointestinal.**
- **Retención gástrica.**
- **Enfermedad hepática severa.**
- **Lactancia.**

Nuevas precauciones o advertencias

La tolterodina debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes

- **Con riesgo de retención urinaria**
- **Con riesgo de disminución en la motilidad gastrointestinal**
- **Con insuficiencia renal.**
- **Con insuficiencia hepática.**
- **Con miastenia grave.**

En un estudio sobre el efecto en el intervalo QT de la Tolterodina con tabletas de liberación inmediata , el efecto sobre el intervalo QT apareció con dosis superiores a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con respecto a los metabolizadores extensivos (ME).

El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben tenerse en cuenta en las decisiones clínicas al momento de prescribir cápsulas de tolterodina de liberación inmediata para pacientes con:

- **Prolongación de QT documentada o congénita**
- **Pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)**

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es de 2 mg para pacientes en tratamiento conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol).”

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por, o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel). Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar tolterodina durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se debe evitar la administración de tolterodina durante la lactancia debido a que no existen datos disponibles sobre la excreción en la leche materna en humanos.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

Nuevas reacciones adversas

Tolterodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad en la boca, dispepsia, y reducción de la lagrimación.

Estudios clínicos: A continuación se enumeran los eventos adversos que se considera que están posiblemente relacionados con el fármaco tomados de estudios realizados con tolterodina en tabletas.

Infecciones e infestaciones: bronquitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos oculares: visión anormal (incluyendo acomodación anormal), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico.

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo: piel seca.

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: dolor en el pecho, fatiga.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones: aumento de peso.

Se informaron los siguientes eventos adversos que fueron reportados durante la vigilancia POST-COMERCIALIZACIÓN:

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria.

Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema periférico.

Se han informado casos de agravamiento de los síntomas de la demencia (por ejemplo confusión, desorientación, delirios) después de que se iniciara un tratamiento con tolterodina en pacientes que consumían inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Nuevas interacciones

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por, o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

3.1.9.5. NEO QUIPENYL®

Expediente : 57641
Radicado : 20191068873
Fecha : 11/04/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 26,3 mg de Primaquina Fosfato, equivalente a 15mg de Primaquina base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antipaludico, antimalarico, uso específico en casos de plasmodium vivax como preventivo de recidias.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad a la primaquina.
- deficiencia severa de g6pd
- embarazo.
- no debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

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

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nueva dosificación

General

Se deben considerar las pautas oficiales sobre el uso adecuado de especialidades farmacéuticas antipalúdicas.

Primaquina se recomienda únicamente para la cura radical del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*, la prevención de la recidiva de paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* o después de la finalización del tratamiento de supresión con fosfato de cloroquina en una zona donde *P. vivax* y *P. ovale* son endémicos.

Los pacientes que sufren un ataque de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* o que tienen glóbulos rojos parasitados deben recibir primero un ciclo de un esquizotónico hemático, que destruya rápidamente los parásitos eritrocitarios y termine el paroxismo. A continuación, debe administrarse el fosfato de primaquina con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocitarios.

Cuando primaquina se utiliza para la prevención de los ataques primarios y las recidivas del paludismo por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* en personas que han regresado a su hogar provenientes de zonas donde estas especies de plasmodios son endémicas, generalmente se inicia durante las últimas dos semanas del tratamiento con cloroquina u otro antipalúdico adecuado, o inmediatamente después de estos.

Adultos:

Pacientes adultos sin déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):

Para pacientes que pesan hasta 70 kg:

- Para cepas de clima templado: 1 tableta de 15 mg (base de primaquina) al día durante 14 días.
- Para cepas de clima tropical, frecuentemente recidivantes: 2 tabletas de 15 mg (base de primaquina); es decir, 30 mg al día durante 14 días.

Para pacientes que pesan >70 kg:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe utilizar una dosis de, al menos, 30 mg al día, independientemente de la cepa, para alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg durante 14 días.

Pacientes adultos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas, que no supere una dosis unitaria de 45 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos sin déficit de G6PD:

La dosis habitual es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día durante 14 días hasta alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg.

NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 15 kg o que no pueden tragar tabletas.

La tableta puede fraccionarse en mitades iguales de 7,5 mg.

En la tabla a continuación se muestran los regímenes posológicos recomendados, de acuerdo con el peso de los niños, según los cálculos de la dosis total.

Peso del paciente	Cepas de clima templado Dosis diaria durante 14 días:	Cepas tropicales, frecuentemente recidivantes Dosis diaria durante 14 días:
15-29 kg	Mitad de una tableta	Mitad de una tableta
30-44 kg	1 tableta	1 tableta
45-59 kg	1 tableta	1,5 tabletas
≥60 kg	1 tableta	2 tabletas

Pacientes pediátricos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas.

NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 20 kg o que no pueden tragar tabletas.

Peso del paciente	Dosis semanal
20-29 kg	1 tableta
30-39 kg	1,5 tabletas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



40-49 kg	2 tabletas
50-59 kg	2,5 tabletas
≥60 kg	3 tabletas

Pacientes de edad avanzada

No existen estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. Debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia en las personas de edad avanzada, es necesario monitorear la eficacia y las reacciones adversas.

Deficiencia hepática

La eficacia y la seguridad de primaquina no se han evaluado en pacientes con deficiencia hepática. Primaquina se metaboliza en el hígado, donde se generan los metabolitos activos, y no se sabe si la eficacia podría resultar afectada en pacientes con deficiencia hepática. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de la eficacia y de reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia hepática grave.

Deficiencia renal

La seguridad de primaquina después de dosis repetidas no se ha evaluado en pacientes con deficiencia renal. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de las reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia renal grave.

Administración

Administración oral.

Tomar primaquina después de una comida puede reducir el dolor abdominal o los cólicos asociados a la ingesta del fármaco.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a primaquina o a cualquiera de los ingredientes inactivos
- Déficit grave de G6PD
- Mujeres embarazadas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

Nuevas precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- Debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de G6PD antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.
- Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.
- Se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.
- En caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.
- Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. ej., el día 3 y 8). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.
- En pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.

Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos. En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

REPRODUCCIÓN

EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad de primaquina en el embarazo humano. Primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas (incluso si la mujer embarazada tiene G6PD normal, es posible que el feto no).

Los datos preclínicos muestran un posible riesgo de genotoxicidad y una posible toxicidad para el desarrollo embrionofetal. Aunque no se han identificado consecuencias clínicas, los datos de seres humanos son escasos. Se debe informar el potencial de riesgo genotóxico a los pacientes. Los pacientes deben evitar el embarazo y se recomienda una anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante el periodo siguiente después del fin del tratamiento:

- En mujeres tratadas capaces de quedar embarazadas, hasta la finalización de 2 ciclos ovulatorios (es decir, hasta que hayan pasado 2 menstruaciones),
- En varones tratados cuyas parejas puedan quedar embarazadas, durante 3 meses.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LACTANCIA

Después de la administración de primaquina a mujeres que amamantaban a bebés con G6PD normal de más de 1 mes, se midió un nivel bajo de primaquina tanto en la leche como en el plasma del bebé (la dosis absorbida por el bebé estimada es de menos de 1 % de una dosis diaria de 0,5 mg/kg). Hay muy pocos datos de seguridad sobre lactantes.

Debido a la posibilidad de que primaquina o sus metabolitos produzcan reacciones adversas hematológicas graves en bebés lactantes, especialmente aquellos que pueden tener déficit de G6PD, se debe decidir si interrumpir la lactancia o diferir el tratamiento materno hasta el final de la lactancia.

FERTILIDAD

No existen datos sobre los seres humanos

Nuevas reacciones adversas

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuente \square 10 %; frecuente \square 1 y \square 10 %; poco frecuente \square 0,1 y \square 1 %; Rara \square 0,01 y \square 0,1 %; muy rara \square 0,01 %; desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuencia*</i>
Pérdida de hemoglobina (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Anemia hemolítica (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Metahemoglobinemia	Rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos	Se desconoce
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Arritmia cardíaca	Se desconoce
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestia epigástrica	Rara
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito	Poco frecuente
Erupción	Rara

*Las frecuencias se calcularon en una muestra agrupada de estudios de 4132 pacientes sin déficit de G6PD

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

– Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En pacientes con déficit de G6PD, la anemia hemolítica se produce con mucha frecuencia y puede ser grave o mortal en los pacientes con déficit grave de G6PD. Los niveles de metahemoglobinemia son generalmente <10 %, pero la metahemoglobinemia puede ser grave en las personas con déficit de NADH metahemoglobina reductasa o en pacientes con otros factores de riesgo. Se observó leucopenia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso.

- Trastornos gastrointestinales:

Los síntomas a menudo se alivian tomando el fármaco a la hora de la comida.

- Trastornos cardíacos:

La arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT se producen principalmente con dosis más altas.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en niños >4 años de edad es similar al de los adultos, con la excepción de una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales.

Nuevas interacciones

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacodinámicas

- El uso concomitante de quinacrina (mepacrina) y primaquina está contraindicado, ya que se observó un aumento de la toxicidad cuando se usó quinacrina con pamaquina, otra 8-aminoquinolina
- Se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos o fármacos que induzcan la metahemoglobinemia. Si la asociación no puede evitarse, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.
- Se aconseja precaución si se utiliza primaquina de forma concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT como los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, algunos antiinfecciosos, algunos antipalúdicos, especialmente halofantrina, algunos antiparasitarios (pentamidina).

-

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de otros agentes en primaquina:

- Se aconseja tener precaución en caso de uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 (como los ISRS), ya que podrían afectar la formación de metabolitos activos de primaquina.
- La exposición a primaquina aumentó ligeramente después de la administración concomitante con inhibidores leves a moderados de CYP2D6 (como cloroquina o artesunato de pironaridina) o con inhibidores leves a moderados de CYP3A (como dihidroartemisinina-piperaquina o jugo de toronja o pomelo), sin indicios de importancia clínica.
- La farmacocinética de primaquina no resultó significativamente afectada en presencia de mefloquina, artemetero o quinina.

Efecto de primaquina en otros fármacos:

Primaquina inhibe CYP1A2, con lo cual posiblemente cause un aumento de la exposición a los sustratos de CYP1A2, como duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina. Dado que los datos son escasos, no se pueden hacer predicciones sobre la medida del efecto en los parámetros de farmacocinética de los fármacos metabolizados por CYP1A2. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas) cuando se administren sustratos de CYP1A2 de manera concomitante.

- Se desconoce el efecto de primaquina en la farmacocinética de los sustratos de la gp-P in vivo. Sin embargo, observaciones in vitro indican que primaquina inhibe la gp-P. Por lo tanto, existe el potencial de aumento de las concentraciones de sustratos de la gp-P. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administran concomitantemente sustratos de la gp-P que tienen un índice terapéutico estrecho, como digoxina y dabigatrán.
- La administración concomitante de primaquina con antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, artemetero o dihidroartemisinina-piperaquina y pironaridina-artesunato), etinil-estradiol/levonorgestrel o paracetamol no tiene ningún efecto relevante en la farmacocinética

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte su indicación y por lo tanto su posología en infecciones por *Plasmodium ovale*.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a primaquina o a cualquiera de los ingredientes inactivos**
- **Déficit grave de G6PD**
- **Mujeres embarazadas**
- **No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad**

Nuevas precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- **Debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de G6PD antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es**

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.

- **Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.**
- **Se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.**
- **En caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.**
- **Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. ej., el día 3 y 8). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.**
- **En pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.**
- **En todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.**

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento

Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos. En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

REPRODUCCIÓN

EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad de primaquina en el embarazo humano. Primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas (incluso si la mujer embarazada tiene G6PD normal, es posible que el feto no).

Los datos preclínicos muestran un posible riesgo de genotoxicidad y una posible toxicidad para el desarrollo embrionario. Aunque no se han identificado consecuencias clínicas, los datos de seres humanos son escasos. Se debe informar el potencial de riesgo genotóxico a los pacientes. Los pacientes deben evitar el embarazo y se recomienda una anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante el periodo siguiente después del fin del tratamiento:

- En mujeres tratadas capaces de quedar embarazadas, hasta la finalización de 2 ciclos ovulatorios (es decir, hasta que hayan pasado 2 menstruaciones),
- En varones tratados cuyas parejas puedan quedar embarazadas, durante 3 meses.

LACTANCIA

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la administración de primaquina a mujeres que amamantaban a bebés con G6PD normal de más de 1 mes, se midió un nivel bajo de primaquina tanto en la leche como en el plasma del bebé (la dosis absorbida por el bebé estimada es de menos de 1 % de una dosis diaria de 0,5 mg/kg). Hay muy pocos datos de seguridad sobre lactantes.

Debido a la posibilidad de que primaquina o sus metabolitos produzcan reacciones adversas hematológicas graves en bebés lactantes, especialmente aquellos que pueden tener déficit de G6PD, se debe decidir si interrumpir la lactancia o diferir el tratamiento materno hasta el final de la lactancia.

FERTILIDAD

No existen datos sobre los seres humanos

Nuevas reacciones adversas

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuencia*</i>
Pérdida de hemoglobina (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Anemia hemolítica (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Metahemoglobinemia	Rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos	Se desconoce
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente
Arritmia cardíaca	Se desconoce

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestia epigástrica	Rara
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito	Poco frecuente
Erupción	Rara

*Las frecuencias se calcularon en una muestra agrupada de estudios de 4132 pacientes sin déficit de G6PD

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En pacientes con déficit de G6PD, la anemia hemolítica se produce con mucha frecuencia y puede ser grave o mortal en los pacientes con déficit grave de G6PD.

Los niveles de metahemoglobinemia son generalmente <10 %, pero la metahemoglobinemia puede ser grave en las personas con déficit de NADH metahemoglobina reductasa o en pacientes con otros factores de riesgo. Se observó leucopenia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso.

- Trastornos gastrointestinales:

Los síntomas a menudo se alivian tomando el fármaco a la hora de la comida.

- Trastornos cardíacos:

La arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT se producen principalmente con dosis más altas.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en niños >4 años de edad es similar al de los adultos, con la excepción de una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales.

Nuevas interacciones

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacodinámicas

- El uso concomitante de quinacrina (mepacrina) y primaquina está contraindicado, ya que se observó un aumento de la toxicidad cuando se usó quinacrina con pamaquina, otra 8-aminoquinolina
- Se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos o fármacos que induzcan la metahemoglobinemia. Si la asociación no puede evitarse, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.
- Se aconseja precaución si se utiliza primaquina de forma concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT como los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, algunos antiinfecciosos, algunos antipalúdicos, especialmente halofantrina, algunos antiparasitarios (pentamidina).

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de otros agentes en primaquina:

- Se aconseja tener precaución en caso de uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 (como los ISRS), ya que podrían afectar la formación de metabolitos activos de primaquina.
- La exposición a primaquina aumentó ligeramente después de la administración concomitante con inhibidores leves a moderados de CYP2D6 (como cloroquina o artesunato de pironaridina) o con inhibidores leves a moderados de CYP3A (como dihidroartemisinina-piperaquina o jugo de toronja o pomelo), sin indicios de importancia clínica.
- La farmacocinética de primaquina no resultó significativamente afectada en presencia de mefloquina, artemetero o quinina.

Efecto de primaquina en otros fármacos:

Primaquina inhibe CYP1A2, con lo cual posiblemente cause un aumento de la exposición a los sustratos de CYP1A2, como duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina. Dado que los datos son escasos, no se pueden hacer predicciones sobre la medida del efecto en los parámetros de farmacocinética de los

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármacos metabolizados por CYP1A2. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administren sustratos de CYP1A2 de manera concomitante.

- **Se desconoce el efecto de primaquina en la farmacocinética de los sustratos de la gp-P in vivo. Sin embargo, observaciones in vitro indican que primaquina inhibe la gp-P. Por lo tanto, existe el potencial de aumento de las concentraciones de sustratos de la gp-P. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administran concomitantemente sustratos de la gp-P que tienen un índice terapéutico estrecho, como digoxina y dabigatrán.**
- **La administración concomitante de primaquina con antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, artemetero o dihidroartemisinina-piperaquina y pironaridina-artesunato), etinil-estradiol/levonorgestrel o paracetamol no tiene ningún efecto relevante en la farmacocinética**

3.1.9.6. HIDRAPLUS 30 MEQ

Expediente : 19968694
Radicado : 20191069656
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 2,5 g de Dextrosa anhidra + 11,7 mg de Cloruro de sodio + 89,5 mg de Cloruro de potasio + 29,1 mg de Cloruro de calcio + 40,6 mg de Cloruro de magnesio + 275 mg de Citrato de sodio.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Prevención y control de la deshidratación leve o moderada, secundaria al síndrome diarreico.

Contraindicaciones:

Hipertensión arterial, falla renal, diabetes mellitus, vómito pertinaz.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación

Nueva dosificación

Posología: Administrar la cantidad necesaria de acuerdo a la siguiente tabla:

Cantidad aproximada en las primeras 4 horas*			
Peso (kg)	Edad**	mL ó cc	Onzas (oz)
Menos de 5	Menor de 4 meses	200 - 400	7 - 14
5 - 8	4 - 11 meses	400 - 600	14 - 20
8 - 11	12 - 23 meses	600 - 800	20 - 27
11 - 16	2 - 4 años	800 - 1.200	27 - 41
16 - 30	5 - 14 años	1.200 - 2.200	41 - 74
Más de 30	Mayor de 15 años	2.200 - 4.000	74 - 135

*Dosificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud.
**Usar la edad del niño solamente cuando no se conozca su peso.

Forma de administración:

- En los niños menores de 2 años administrar inicialmente 5 mL cada 1 o 2 minutos; para los niños mayores y los adultos tomar frecuentemente, hasta completar la dosificación recomendada por la OMS. Si el niño vomita, espere unos 5 o 10 minutos y reinicie Hidraplus® 30 más lentamente.
- Después de cada deposición dar adicionalmente a los niños menores de 2 años de 50-100 mL (2-3 oz) y a los niños mayores de 2 años de 100-200 mL (3-7 oz). En adultos tomar a libre demanda.

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

- Modificación de dosificación

Nueva dosificación

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología: Administrar la cantidad necesaria de acuerdo a la siguiente tabla:

Cantidad aproximada en las primeras 4 horas*			
Peso (kg)	Edad**	mL ó cc	Onzas (oz)
Menos de 5	Menor de 4 meses	200 - 400	7 - 14
5 - 8	4 - 11 meses	400 - 600	14 - 20
8 - 11	12 - 23 meses	600 - 800	20 - 27
11 - 16	2 - 4 años	800 - 1,200	27 - 41
16 - 30	5 - 14 años	1.200 - 2.200	41 - 74
Más de 30	Mayor de 15 años	2.200 - 4.000	74 - 135

*Dosificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud.
**Usar la edad del niño solamente cuando no se conozca su peso.

Forma de administración:

- En los niños menores de 2 años administrar inicialmente 5 mL cada 1 o 2 minutos; para los niños mayores y los adultos tomar frecuentemente, hasta completar la dosificación recomendada por la OMS. Si el niño vomita, espere unos 5 o 10 minutos y reinicie Hidraplus® 30 más lentamente.
- Después de cada deposición dar adicionalmente a los niños menores de 2 años de 50-100 mL (2-3 oz) y a los niños mayores de 2 años de 100-200 mL (3-7 oz). En adultos tomar a libre demanda.

3.1.9.7. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740
Radicado : 20191069852
Fecha : 12/04/2019
Interesado : GSK CH Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1 mL contiene 100 mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: hipersensibilidad al acetaminofén.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenzoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 10 (Marzo 2019) GDS V7.0
- Información para Prescribir Versión 10 (Marzo 2019) GDS V7.0

Nueva dosificación

Información para prescribir

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del bebe (use las edades únicamente como guía).
2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela para abrir.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual está graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
4. Haga que él bebe tome el líquido. Si él bebe excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
5	2	0,7
6	3	0,9
7 - 8	4 - 8	1
9	9 - 12	1,3
10 - 11	13 - 18	1,5
12 - 13	19 - 24	1,8

- Bebes de 2 mes a 24 meses de edad: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 - 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corto.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Bebes menores de 1 mes: no recomendado.
- Tratamiento de la fiebre en bebes de 2 - 3 meses: Si la fiebre persiste por más de 24 horas (4 dosis), consultar con el médico para descartar que la fiebre puede deberse una infección seria
- Fiebre pos vacunaciones para bebes de 2 - 3 meses:
 - Una dosis única de 10 - 15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre seguida a la vacunación. Si es requerida una segunda dosis, dejar un espacio de al menos 4 horas entre las dosis. Consultar al médico si la fiebre persiste luego de una segunda dosis.
 - Es recomendado seguir las guías de práctica clínica local donde estén disponible.

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

SOBREDOSIS:

Información para prescribir

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

DOSIS Y ADMINISTRACION: Para bebés de 2 a 24 meses: Administre únicamente por vía oral. Elija la dosis según el peso actual del bebé (use la edad únicamente como guía). Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, la cual está graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Haga que él bebé tome el producto y posteriormente lave el dosificador con agua, séquelo y guárdelo con el producto. Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al médico.

Para saber la dosis adecuada siga la tabla o consulte a su médico:

Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
5	2	0,7
6	3	0,9
7 - 8	4 - 8	1
9	9 - 12	1,3
10 - 11	13 - 18	1,5
12 - 13	19 - 24	1,8

- Menores de 1 mes: no recomendado.
- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 - 15 mg/kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en 24 horas.
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y durante el período de tiempo más corto.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- Fiebre en bebés de 2 - 3 meses: Si persiste por más de 24 horas (después de 4 dosis), consulte rápidamente al médico para diagnosticar si se debe a una infección seria.
- Fiebre posterior a la vacunación en bebés de 2 - 3 meses: Dosis única de 10 – 15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre después de la vacunación. Si se requiere una segunda dosis, espere al menos 4 horas. Consulte al médico si la fiebre persiste después de una segunda dosis. Se recomienda seguir las guías de práctica clínica local donde esté disponible.

Información para el consumidor:

Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no tiene síntomas, debido al riesgo de falla hepática. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática.

Nuevas contraindicaciones

Información para prescribir:

El Acetaminofén está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes

Información para el consumidor:

No usar si es alérgico al Acetaminofén o a otro ingrediente del producto

Nuevas precauciones o advertencias

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
 - En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
 - Este producto contiene metilparabeno y propilparabeno, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
 - Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
 - Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Información para el consumidor:

Contiene Acetaminofén.

No recomendado para menores de 1 mes. No usar este medicamento si el bebé está usando otro que tiene acetaminofén ya que puede conducir a una sobredosis. No administrar más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado que puede conducir a la muerte. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el bebé: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido (es posible que deba evitar consumir el producto por completo o limitar la cantidad que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso (puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito. Debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Tiene metilparabeno y propilparabeno los cuales pueden causar reacciones alérgicas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Nuevas reacciones adversas

Información para el consumidor:

Suspender el uso del producto y consultar inmediatamente al médico si presenta: reacciones alérgicas como erupción o picazón en la piel, con o sin dificultad para respirar o hinchazón en los labios, lengua, garganta o cara; sarpullido en la piel, descamación, o úlceras en la boca; hematomas sin justificación o sangrado; ha experimentado problemas respiratorios con el ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

no esteroideos y experimenta una reacción similar con este producto. Estas reacciones son raras.

Nuevas interacciones

Información para prescribir:

El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Información para el consumidor:

Asegúrese de consultar al médico antes de usarlo si está tomando warfarina u otros anticoagulantes

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

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 REFLUYET

Expediente : 19939607
Radicado : 20181085554 / 20181191739 / 20191061939
Fecha : 03/04/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 85MG/G de Lansoprazol Microgranulos equivalente a 15,0 mg Lansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Medicamento alternativo en el manejo de úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison. Puede ser usado en niños desde 1 año de edad.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, menores de un (1) año, úlcera gástrica de origen neoplásico sin diagnóstico

-nuevas contraindicaciones: hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

-embarazo: en ausencia de estudios adecuados o bien controlados en mujeres gestantes, lansoprazol debe ser utilizado durante la gestación solamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

-lactancia: no se ha determinado si lansoprazol es excretado en la leche materna. Durante el tratamiento con lansoprazol debe evitarse la alimentación al pecho si se considera que este medicamento es necesario para la madre.

-niños menores de 1 año

-nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

-fractura ósea: la terapia con inhibidores de la bomba de protones (ibp) puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de la cadera, la muñeca o la columna relacionadas con osteoporosis.

-el riesgo de fractura se vio incrementado en pacientes que recibían altas dosis, definidas como dosis múltiples diarias, y terapia de ibps a largo plazo (un año o más).

-clostridium difficile: la terapia de ibp puede asociarse con riesgo incrementado de infección por clostridium difficile.

-hipomagnesemia: rara vez ha sido reportada en pacientes tratados con ibps durante por lo menos tres meses (en la mayoría de los casos se observó después de un año de tratamiento).

-los efectos adversos serios incluyen tétanos, arritmias y convulsiones.

-este medicamento debe ser administrado con precaución a los pacientes con disfunción hepática severa.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-inhibidores de la proteasa en pacientes con vih: lansoprazol no debe ser coadministrado con inhibidores de la proteasa debido a la reducción significativa de su biodisponibilidad.

-metotrexate: el uso concomitante con metotrexate en altas dosis puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexate y/o su metabolito, conduciendo posiblemente a intoxicación por metotrexate.

-la respuesta sintomática a lansoprazol no descarta la presencia de cáncer gástrico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No.2019009304 con el propósito de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de condición de venta

Nueva condición de venta

Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.11.1., dado que el producto no cumple con lo establecido en la Resolución 00886 de 2004 para los medicamentos de venta libre de acuerdo a las indicaciones del producto.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. BROMURO DE VECURONIO

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

Concentración:

Cada vial de 5 ml contiene: 10 mg de bromuro de vecuronio.

Cada vial de 2 ml contiene: 4 mg de bromuro de vecuronio.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Relajante muscular en anestesia general, para facilitar la intubación endotraqueal y en la terapia electroconvulsiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al vecuronio o al ión bromuro o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

No se recomienda mezclar Bromuro de Vecuronio con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y seguir algunas recomendaciones.

Dado que Bromuro de Vecuronio produce parálisis de la musculatura respiratoria, es necesario el soporte ventilatorio en pacientes tratados con este fármaco, hasta que se restaure la respiración espontánea.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Bromuro de Vecuronio. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Deben considerarse también otros factores que puedan causar curarización residual tras la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones farmacológicas o el estado del paciente). Si no se incluye en el protocolo clínico estándar, debe considerarse el uso de un agente reversor, especialmente en aquellos casos en los que es más probable que ocurra la curarización residual.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas tras la administración de agentes bloqueantes neuromusculares. Deben tomarse siempre las precauciones oportunas para tratar estas reacciones. Particularmente en el caso de reacciones anafilácticas previas a relajantes musculares, deben tomarse

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precauciones especiales ya que se ha informado de reacciones alérgicas cruzadas a relajantes musculares.

Dado que Bromuro de Vecuronio no presenta efectos cardiovasculares en el margen de dosis clínicas, tampoco atenuará la bradicardia que pueda aparecer con el empleo de ciertos anestésicos y opiáceos o la producida por reflejos vagales durante la intervención quirúrgica. Por tanto, puede ser importante replantearse el empleo y/o la dosificación de fármacos vagolíticos, como la atropina, en la premedicación o en la inducción de la anestesia, en intervenciones quirúrgicas durante las que pueda ser más probable la aparición de dichas acciones vagales (por ej.: intervenciones quirúrgicas en las que se utilicen anestésicos con efectos estimulantes vagales conocidos, cirugía oftálmica, abdominal o anorrectal, etc.).

En general, tras el uso a largo plazo de agentes bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad del músculo esquelético. Para ayudar a descartar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o sobredosificación, es muy recomendable la monitorización de la transmisión neuromuscular durante el uso de relajantes musculares. Además, los pacientes deben recibir analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los relajantes musculares deben ser administrados en dosis cuidadosamente ajustadas a los pacientes individuales por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con su acción farmacológica y con las técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas. Se ha observado frecuentemente miopatía tras la administración a largo plazo de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, en combinación con la terapia con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de pacientes que estén recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares y corticosteroides, el período de utilización del agente bloqueante neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Los siguientes estados pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia de bromuro de vecuronio:

Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar e insuficiencia renal. Dado que el vecuronio se excreta por bilis y orina, debe utilizarse Bromuro de Vecuronio con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o biliares clínicamente significativas y/o insuficiencia renal. En estos grupos de pacientes se ha observado una prolongación de la acción, especialmente cuando se administran



dosis altas de vecuronio (0,15-0,2 mg/kg de peso corporal) a pacientes con hepatopatías.

Tiempo de circulación prolongado

Los estados asociados con un tiempo de circulación prolongada, tales como enfermedades cardiovasculares, edad avanzada o estados edematosos, que producen un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un aumento en el tiempo de inicio de acción del bloqueo neuromuscular. La duración de acción puede también prolongarse debido a una reducción del aclaramiento plasmático.

Enfermedad neuromuscular

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio debe utilizarse con extrema precaución en casos de enfermedad neuromuscular o después de una poliomielitis, dado que la respuesta a los agentes bloqueantes neuromusculares puede estar considerablemente alterada en dichos pacientes. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de bromuro de vecuronio pueden presentar efectos intensos, por lo cual Bromuro de Vecuronio debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipertermia maligna

Se sospecha que muchos medicamentos utilizados en la práctica anestésica son capaces de desencadenar un hipermetabolismo potencialmente mortal del músculo esquelético conocido como hipertermia maligna. No hay datos suficientes derivados de la detección en animales susceptibles (cerdos) para establecer si el Bromuro de Vecuronio es capaz o no de desencadenar hipertermia maligna.

Hipotermia

En operaciones bajo hipotermia, el efecto bloqueante neuromuscular de bromuro de vecuronio aumenta y la duración se prolonga.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio podría mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos cuando se calculan las dosis administradas según el peso corporal real.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quemados

Los pacientes quemados desarrollan por lo general una resistencia a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta.

Sistema Nervioso Central

El Bromuro de Vecuronio no tiene ningún efecto conocido sobre la conciencia, el umbral del dolor o la inflamación; por lo tanto, su administración debe estar acompañada de una adecuada anestesia o sedación.

Condiciones que pueden aumentar el efecto de Bromuro de Vecuronio:

Hipopotasemia (por ej.: tras vómitos intensos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia, caquexia.

Por tanto, los trastornos electrolíticos graves, alteraciones del pH sanguíneo o deshidratación, deben ser corregidos siempre que sea posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales no indican un efecto en la fertilidad.

Embarazo

No se cuenta con datos suficientes sobre el empleo de bromuro de vecuronio durante el embarazo animal o humano, que permitan determinar un potencial efecto nocivo para el feto. Bromuro de vecuronio solamente debe administrarse a mujeres embarazadas cuando el médico que las atiende decida que los beneficios superan a los riesgos.

Cesárea

Estudios realizados con bromuro de vecuronio, administrado en dosis hasta 0,1 mg/kg, han demostrado la seguridad de su empleo en la cesárea. En la cesárea la dosis no debe exceder los 0,1 mg/kg.

En diversos estudios clínicos bromuro de vecuronio no afecta la valoración del test de Apgar, el tono muscular fetal, ni la adaptación cardiorrespiratoria. Las determinaciones en sangre de cordón umbilical han manifestado que sólo



existe una transferencia placentaria muy pequeña de bromuro de vecuronio, que no ha llevado a observar ningún efecto clínico adverso en el recién nacido.

Observación:

La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de vecuronio, puede inhibirse o resultar insatisfactoria en aquellas pacientes que por toxemia del embarazo reciban sulfato de magnesio, debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. En consecuencia, en estas pacientes, las dosis de bromuro de vecuronio deben reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.

Lactancia

No existen datos en humanos sobre el uso de bromuro de vecuronio durante la lactancia. Sólo debe darse bromuro de vecuronio a mujeres que dan el pecho cuando su médico decida que los beneficios superan los riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que bromuro de vecuronio se utiliza como coadyuvante de la anestesia general, deben tomarse las medidas de precaución usuales tras la anestesia general en pacientes ambulatorios

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos y las dosis deben individualizarse para cada paciente. Para definir la dosificación, deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista de la intervención quirúrgica, posible interacción con otros fármacos que vayan a ser administrados antes o durante la anestesia y el estado del paciente. Se recomienda el empleo de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular de Bromuro de Vecuronio. Sin embargo, esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha interacción. En

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consecuencia, deben realizarse ajustes con Bromuro de Vecuronio, administrando dosis de mantenimiento inferiores a intervalos menos frecuentes o utilizando índices de infusión inferiores de Bromuro de Vecuronio durante las intervenciones de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación.

En pacientes adultos, las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir de pauta general para la intubación traqueal en intervenciones quirúrgicas de corta a larga duración.

Intubación traqueal:

La dosis de intubación estándar en la anestesia de rutina es de 0,08 a 0,1 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 90 a 120 segundos.

Dosis de Bromuro de Vecuronio en intervenciones quirúrgicas, tras intubación con suxametonio:

0,03 – 0,05 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Bromuro de Vecuronio debe retrasarse hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por suxametonio.

Dosis de mantenimiento:

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,02 – 0,03 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Estas dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular alcance el 25% de su recuperación.

Administración de Bromuro de Vecuronio por infusión continua

Si se administra Bromuro de Vecuronio por infusión continua, se recomienda administrar primero una dosis de carga y cuando la transmisión neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración de Bromuro de Vecuronio por infusión. La velocidad de infusión debe ajustarse para mantener una respuesta del 10% de la altura de la respuesta control o mantener una o dos respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En adultos, la velocidad de infusión necesaria para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,8 – 1,4 µg de bromuro de vecuronio/kg/min. Se recomienda la monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que la velocidad de infusión requerida varía de un paciente a otro y según el método de anestesia empleado.

Dosificación en geriatría:

Pueden utilizarse las mismas dosis de intubación y mantenimiento que para los adultos más jóvenes (0,08-0,1 mg/kg y 0,02-0,03 mg/kg respectivamente). Sin embargo, la duración de acción se prolonga en ancianos en comparación con personas más jóvenes debido a cambios en los mecanismos farmacocinéticos. El tiempo de inicio de acción en ancianos es similar al de los adultos más jóvenes.

Dosificación en pediatría:

Debido a las posibles variaciones de sensibilidad de la unión neuromuscular, especialmente en recién nacidos (hasta 4 semanas) y probablemente en lactantes hasta 4 meses de edad, se recomienda utilizar una dosis inicial de prueba de 0,01 – 0,02 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, seguida de incrementos de dosis hasta alcanzar una disminución de la respuesta del 90 al 95%. En cirugía neonatal, la dosis no debe exceder de 0,1 mg/kg.

Las dosis requeridas por recién nacidos y lactantes (1-12 meses) son las mismas que en adultos. Sin embargo, dado que el tiempo de inicio de acción con Bromuro de Vecuronio en estos pacientes es considerablemente más corto que en adultos y niños, generalmente no es necesario el uso de dosis de intubación altas para alcanzar pronto condiciones de buenas de intubación.

Debido a que la duración de acción y el tiempo de recuperación de Bromuro de Vecuronio son más largos en recién nacidos y lactantes que en niños y adultos, las dosis de mantenimiento deben administrarse con menor frecuencia.

Los niños (2-10 años) requieren dosis superiores. Sin embargo, normalmente son suficientes las mismas dosis de intubación y mantenimiento que para los adultos (0,08-0,1 mg/kg y 0,02-0,03 mg/kg respectivamente). Debido a que la duración de acción es más corta en niños, las dosis de mantenimiento deben administrarse con más frecuencia.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque hay muy poca información sobre la dosificación en adolescentes, se recomienda utilizar las mismas dosis que para los adultos, basándose en el desarrollo fisiológico a esta edad.

Dosificación en pacientes con sobrepeso u obesidad:

En pacientes con sobrepeso u obesidad (definidos como pacientes con un peso corporal superior al 30% o más en relación al peso corporal ideal), deben calcularse las dosis en función del peso corporal ideal.

Dosis altas:

En caso de haber alguna razón para elegir dosis altas en determinados pacientes, se indica que se han utilizado dosis iniciales entre 0,15 – 0,30 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal durante cirugía, tanto bajo anestesia con halotano como neuroleptoanestesia, sin efectos cardiovasculares adversos, siempre y cuando se hubiera mantenido adecuadamente la ventilación.

El uso de estas dosis altas de Bromuro de Vecuronio disminuye farmacodinámicamente el tiempo de inicio de acción y aumenta la duración de acción.

Forma de administración

Bromuro de Vecuronio debe administrarse tras su reconstitución. Se administra por vía intravenosa, tanto en bolo como por infusión continua.

Vía de Administración:

Intravenosa.

Interacciones:

Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen en la magnitud y/o duración de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre bromuro de vecuronio

Efecto aumentado:

Los anestésicos volátiles halogenados (enflurano, isoflurano, halotano) potencian el bloqueo neuromuscular de bromuro de vecuronio. El efecto sólo es

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparente con la dosis de mantenimiento. La reversión del bloqueo con inhibidores anticolinesterasa también puede ser inhibida.

Tras la intubación con suxametonio (succinilcolina).

El uso concomitante a largo plazo de corticosteroides y bromuro de vecuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos puede dar lugar a la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía.

Otros fármacos:

Antibióticos: Aminoglicósidos, lincosamida y polipéptidos, acilaminopenicilinas.

Diuréticos, quinidina, sales de magnesio, agentes bloqueantes de los canales de calcio, sales de litio, cimetidina, lidocaína, y administración aguda de fenitoína o agentes betabloqueantes.

Se ha observado recurarización tras la administración postoperatoria de antibióticos aminoglicósidos, lincosamida, polipéptidos y acilaminopenicilinas, quinidina y sales de magnesio.

Efecto disminuido:

Administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina.

Efecto variable

La administración de otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con bromuro de vecuronio puede atenuar o potenciar el bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del agente bloqueante neuromuscular utilizado.

El suxametonio (succinilcolina) administrado después de bromuro de vecuronio puede potenciar o atenuar el efecto bloqueante neuromuscular de bromuro de vecuronio.

Efecto de bromuro de vecuronio sobre otros fármacos

Lidocaína: La combinación de bromuro de vecuronio con lidocaína puede inducir un inicio más rápido de la acción de la lidocaína.

Reacciones adversas

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas son raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Las reacciones adversas más frecuentes son cambios en los signos vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Las reacciones adversas que se comunican más frecuentemente durante la farmacovigilancia son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y los síntomas asociados.

	poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muy raro ($< 1/10000$)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso circulatorio y shock Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Pérdida de fuerza muscular ¹ Miopatía esteroidea ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fármaco ineficaz Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco disminuida Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco aumentada	Edema de cara Dolor en la zona de inyección Reacción en la zona de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones	Bloqueo neuromuscular prolongado Recuperación retardada de la	Complicación de las vías respiratorias por anestesia

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



procedimientos terapéuticos

anestesia

1 Tras uso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente al grupo de agentes bloqueantes no despolarizantes consiste en un aumento de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario, que puede abarcar desde la pérdida de fuerza del músculo esquelético a parálisis del músculo esquelético profunda y prolongada que provocaría una insuficiencia respiratoria o apnea. Se han comunicado unos pocos casos de miopatía tras la utilización de bromuro de vecuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos en combinación con corticosteroides.

Reacciones anafilácticas

Aunque muy raramente, se han descrito reacciones anafilácticas graves a agentes bloqueantes neuromusculares, incluyendo bromuro de vecuronio. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides normalmente comprenden diversos signos y síntomas, p. ej.: broncoespasmo, trastornos cardiovasculares (p. ej. hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock), y trastornos cutáneos (p. ej. angioedema, urticaria). Estas reacciones han sido mortales en algunos casos. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, debe asumirse siempre que estas reacciones pueden presentarse y tomar las precauciones necesarias.

Liberación de histamina y reacciones histaminoides

Dado que los agentes bloqueantes neuromusculares pueden inducir la liberación de histamina, tanto a nivel local en el lugar de la inyección como sistémico, siempre deberá tenerse presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas o eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides generalizadas (anafilactoides).

Estudios experimentales con inyección intradérmica de bromuro de vecuronio han demostrado que la capacidad de este fármaco para inducir la liberación local de histamina es muy débil. Estudios controlados en humanos no han conseguido demostrar una elevación significativa de los niveles plasmáticos de histamina tras la administración intravenosa de bromuro de vecuronio. Hasta el momento, raramente se han manifestado casos de esta índole a lo largo de la extensa utilización que presenta bromuro de vecuronio.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. FISOPRED

Expediente : 224439
Radicado : 2017177914
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contienen Fosfato sódico de prednisolona equivalente a 0,1g de Prednisolona

Indicaciones:
Agente antiinflamatorio o inmunosupresor.

Contraindicaciones:

FISOPRED® está contraindicado en procesos infecciosos sistémicos de cualquier etiología e hipersensibilidad conocida a la prednisona o prednisolona. Úlcera péptica, psicosis o antecedentes de las mismas o, psiconeurosis severa sin origen autoinmune, pacientes con tuberculosis activa o sistémica, infecciones agudas, incluyendo herpes zoster y herpes simple. Vacunaciones con organismos vivos, infecciones fungosas sistémicas.

Advertencias y precauciones:

ADVERTENCIAS:

Desordenes visuales pueden estar relacionados con el uso de corticosteroides. Si los pacientes presentan síntomas como visión borrosa u otra alteración visual, el paciente debe ser remitido al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio (Ver Reacciones Adversas).

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PRECAUCIONES

El uso prolongado de corticosteroides puede producir supresión y atrofia de las glándulas suprarrenales, así como una marcada disminución de la secreción de corticotropina. La suspensión súbita del tratamiento con corticosteroides puede causar la aparición de insuficiencia adrenocortical aguda. Se puede presentar debilidad muscular y mioartralgias que pueden persistir de tres a seis meses después de haber discontinuado el tratamiento. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores muy importantes en la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como en la respuesta al estrés. La administración de dosis altas de corticosteroides puede causar elevación de la presión arterial, retención de sodio y agua y aumento de la excreción de potasio. La retención de líquidos debe vigilarse diariamente a través del peso corporal. La prednisolona debe usarse con precaución en pacientes con daño en la función hepática, ya que pueden llegar a requerir dosis menores a las indicadas. Se debe tener precaución cuando se usan corticosteroides en los pacientes que presentan osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con diabetes mellitus. En caso de que esté indicado el uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o prueba de tuberculina positiva, es necesario llevar a cabo una estrecha observación ya que podría ocurrir una reactivación de la enfermedad. En caso de que estos pacientes requieran una terapia prolongada a base de corticosteroides, deberán recibir quimioprofilaxis.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada cardiomiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar acerca del inserto del producto en los ítems relacionados con las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Efectos Adversos y Posología.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia:

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes visuales pueden estar relacionados con el uso de corticosteroides. Si los pacientes presentan síntomas como visión borrosa u otra alteración visual, el paciente debe ser remitido al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Precauciones

El uso prolongado de corticosteroides puede producir supresión y atrofia de las glándulas suprarrenales, así como una marcada disminución de la secreción de corticotropina. La suspensión súbita del tratamiento con corticosteroides puede causar la aparición de insuficiencia adrenocortical aguda. Se puede presentar debilidad muscular y mioartralgias que pueden persistir de tres a seis meses después de haber descontinuado el tratamiento. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores muy importantes en la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como en la respuesta al estrés. La administración de dosis altas de corticosteroides puede causar elevación de la presión arterial, retención de sodio y agua y aumento de la excreción de potasio. La retención de líquidos debe vigilarse diariamente a través del peso corporal. La prednisolona debe usarse con precaución en pacientes con daño en la función hepática, ya que pueden llegar a requerir dosis menores a las indicadas. Se debe tener precaución cuando se usan corticosteroides en los pacientes que presentan osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con diabetes mellitus. En caso de que esté indicado el uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o prueba de tuberculina positiva, es necesario llevar a cabo una estrecha observación ya que podría ocurrir una reactivación de la enfermedad. En caso de que estos pacientes requieran una terapia prolongada a base de corticosteroides, deberán recibir quimioprofilaxis.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada cardiomiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Nueva Posología y Grupo Etario:

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis más baja que de un resultado aceptable, deberá ser utilizada, cuando sea posible reducir la dosis, se debe realizar por etapas.

Durante tratamientos prolongados, en caso de trauma o procedimientos quirúrgicos se debe incrementar la dosis de manera temporal.

La dosis de FISOPRED ® debe ser individualizada de acuerdo con la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Las dosis no deberán excederse y todos los pacientes deberán ajustarse a la dosis bajo un estricto control médico.

Adultos:

La dosis inicial de FISOPRED ® en adultos varía entre 5 a 60 mg/día, dependiendo de la indicación y es administrado generalmente en dosis única después del desayuno o dosis doble días alternos (un día sin corticoide y al segundo día con una dosis doble).

En tratamientos de corta duración la dosis va de 20 a 30 mg/día, con posterior reducción diaria de 2.5 a 5 mg días, dependiendo de la respuesta.

Niños:

Algunos especialistas recomiendan administrar a los niños entre 0.14 y 2 mg/kg o 40-60 mg/m², por día, en dosis única o dosis doble en días alternos. La prescripción de corticosteroides en días alternos se utiliza en los niños para tratar de disminuir el riesgo de retardo de crecimiento. Este esquema de días alternos sólo se debe considerar después de controlar la enfermedad inflamatoria aguda por dosis altas de corticosteroides, y solo cuando durante el descenso de la inflamación no se observe efecto de rebote.

Sin embargo, los principales parámetros para determinar la dosis en niños, siguen siendo la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Por lo tanto, en afecciones severas pueden requerirse dosis altas al inicio, mientras que en situaciones leves las dosis pueden ser menores.

La dosis inicial deberá ser mantenida o ajustada hasta obtener una respuesta satisfactoria. Después de observar una respuesta favorable, se deberá determinar la dosis de mantenimiento mediante pequeñas disminuciones progresivas de la dosis inicial hasta encontrar la dosis mínima capaz de mantener una respuesta clínica favorable.

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La exposición del paciente a situaciones de estrés ajenas a cualquier enfermedad existente, pueden requerir dosis mayores de FISOPRED®. Si el fármaco va a discontinuarse después de un tratamiento prolongado, la dosis deberá disminuirse en forma gradual.

Si la dosis es de una vez al día, FISOPRED® debe ser administrado en las mañanas para simular el ritmo circadiano natural de secreción corticoide.

3.3.2. Lysodren (Mitotano) inclusión en el anexo técnico de la Resolución 1124

Radicado : 20181248069

Fecha : 04/12/2018

Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Junio de 2019 al interesado Valentech Pharma Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Lysodren (Mitotano) (Acta No. 28 de 2018 SEM, numeral 3.1.12.3.).

Siendo las 16:00 del día 21 de Junio de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 17 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

