



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 03 de 2020

SESIÓN ORDINARIA DEL 20- 21 DE FEBRERO DE 2020

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Mauren Paola Arias Acosta

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acta No. 02 de 2020 SEM

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 / 20191191313
Fecha : 30/09/2019
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:

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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"

Precauciones: epistaxis, ulceración Nasal y perforación del tabique nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la Mucosa nasal. Suspendir 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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010527 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.4.1, allegando información clínica que soporte el uso del producto de la referencia en rinitis alérgica en sus formas mixtas y perennes y estudios con mayor tiempo de duración, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de la Comisión Revisora recomienda Negar la Evaluación Farmacológica en la indicación propuesta (Rinitis Alérgica) por el interesado, por cuanto no demuestra las ventajas en seguridad y eficacia de la asociación propuesta vs el uso de los principios activos en monoterapia.

La Sala considera que en Rinitis Alérgica el estudio presentado fue comparado con placebo, no con los principios activos por separado.

3.1.4.2 KETOPROFENO AL 2,5%; LIDOCAÍNA CLORHIDRATO AL 1%

Expediente : 20174129
Radicado : 20191244619
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen Ketoprofeno 2,5 g, Lidocaína Clorhidrato 1 g

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones

Está indicado para el manejo tópico del dolor muscular y articular, inflamación luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas. Dolor muscular debido a exceso de



actividad física. Alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar (bajo umbral de dolor) y en enfermedades articulares degenerativas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias

Las reacciones adversas pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Aunque los eventos adversos sistémicos de la aplicación tópica de Ketoprofeno debe ser baja, el Gel se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de enfermedad renal, cardíaca o hepática, de úlcera péptica o enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular, o diátesis hemorrágica. Ketoprofeno/Lidocaina Gel no se debe aplicar en las mucosas, áreas genitales o anales, y las áreas alrededor de los ojos, el contacto con los ojos debe ser evitado. Si se producen cambios en la piel (por ejemplo, si aparece una erupción), el tratamiento debe ser interrumpido. La aplicación tópica de este medicamento puede provocar asma en los sujetos predispuestos. Las áreas de la piel tratada con Ketoprofeno/Lidocaina Gel no deben ser expuestas a la luz solar directa, incluyendo solarium (rayos UVA), durante el tratamiento y durante dos semanas después de terminar el tratamiento.

No aplicar el producto sobre piel o mucosa con heridas, erosionada o con quemaduras o zonas extensas de la piel.

En caso de que la mucosa esté irritada, infectada o herida aumenta el riesgo de absorción sistémica y toxicidad, así como con el uso de dosis elevadas o sobre áreas extensas.

No aplicar sobre los ojos.

Se debe evitar un uso extenso en pacientes con condiciones graves subyacentes; en particular si se tiene afectada la conducción cardíaca, insuficiencia cardíaca no compensada o shock cardiogénico o hipovolémico. Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase I y III (por ej. tocainida, mexiletina y amiodarona) deben ser supervisados de cerca y se debe considerar la monitorización ECG, ya que los efectos cardíacos de la Lidocaina y de estos antiarrítmicos puede ser aditivo.

Reacciones adversas

Se han descrito reacciones cutáneas que pueden extenderse alrededor del área de aplicación.

Raramente se han observado casos de reacciones más graves como eccema buloso o flictenular que puede extenderse o generalizarse.

La aparición de otros efectos sistémicos de los medicamentos antiinflamatorios como hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales y trastornos renales, dependen de la difusión transdérmica del principio activo, de la cantidad de Gel aplicada, de la superficie implicada, de si la piel está lesionada, de la duración del tratamiento y del uso de un vendaje oclusivo.

Raramente, en personas sensibles, pueden aparecer irritación, escozor, edema o reacción alérgica en la zona de aplicación con el uso de la Lidocaina.

Interacciones

No se han descrito interacciones en la vía de administración de este medicamento.



Vía de administración: Tópica.

Dosificación y grupo etario

Uso cutáneo.

Aplicar una pequeña cantidad de Gel sobre la zona afectada y extenderla suavemente, hasta un máximo de 3 veces al día.

El total de dosis diaria no debe exceder 15 g por día (7.5 g corresponden a aproximadamente 14 cm de gel).

La duración del tratamiento continuado debe limitarse a un máximo de 5 días. En caso de empeoramiento o persistencia de los síntomas a los 5 días, o si aparece enrojecimiento, aumenta el dolor o la inflamación, se debe consultar con su médico.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Aprobación de Información para Prescribir
- Condición de venta sin fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la asociación a dosis fija solicitada no tiene una racionalidad terapéutica por cuanto, si bien los dos principios activos están aceptados para tratar dolor, uno está orientado al dolor de origen nervioso superficial y el otro de tipo somático inflamatorio. Adicionalmente, los tiempos de duración de la acción de los principios activos son diferentes.

Por otra parte, el interesado no aporta estudios clínicos con la asociación en las indicaciones solicitadas que la soporten.

3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. SAMYR

Expediente : 20159178
Radicado : 20191036312 / 20191168897
Fecha : 30/08/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de ademetionine 1,4-butanedisulfonate equivalente a Ademetionina

Forma farmacéutica: Tableta gastro-resistente

Indicaciones:

Colestasis intrahepática secundaria a enfermedad hepática crónica (insuficiencia hepática, cirrosis, hepatitis, esteato-hepatitis), y Colestasis intrahepática del embarazo.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Pacientes con defectos genéticos que afecten el ciclo de la metionina y/o causen homocisteinuria y/o hiperhomocistinemia (por ejemplo deficiencia de metionina beta-sintasa, defecto en el metabolismo de Vitamina B12).

Precauciones y advertencias:

Se deben monitorizar los niveles de amonio en pacientes pre-cirróticos y cirróticos con hiperamonemia y que se encuentren en tratamiento con ademetionina oral.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencia de vitaminas potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar los niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

Algunos pacientes pueden experimentar mareo cuando se encuentran en tratamiento con ademetionina, por lo que se recomienda advertir al paciente que no maneje u opere maquinaria durante el tratamiento hasta estar seguros de que el tratamiento no afecta su capacidad de llevar a cabo tales actividades.

No se recomienda el empleo de ademetionina en pacientes con enfermedad bipolar. Ha habido reportes de pacientes que cambian de un estado depresivo a hipomanía o manía cuando están en tratamiento con ademetionina. Hay un solo reporte en la literatura de síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Aunque se postula una interacción potencial, se recomienda precaución al administrar ademetionina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

Interferencia con inmuno-ensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmuno-ensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos más de 2100 pacientes fueron expuestos a ademetionina. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con tratamiento de ademetionina fueron dolor de cabeza, diarrea y náusea.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los estudios clínicos usando ademetionina (n=2115) y de reportes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación Sistema Órgano. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) y muy raro ($<1/10000$).

MEdDRA-	Frecuencia	Reacciones adversas
---------	------------	---------------------

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clasificación sistema órgano		
Desordenes Gastro-Intestinales	Común	Dolor abdominal diarrea, náusea
	Poco Común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, desorden gastrointestinal, vómito
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Desordenes Generales	Poco Común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos **,
	Raro	Malestar
Desordenes del sistema inmune	Poco Común	Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, alteraciones en la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión) o en el pulso (taquicardia o bradicardia) **
Infecciones	Poco Común	Infecciones del tracto urinario
Desordenes de músculo esquelético y de tejido conectivo	Poco Común	Artralgia, espasmos musculares
Desordenes del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco Común	Mareos parestesias, disgeusia**
Desordenes Psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco Común	Agitación, estado confuso
Desordenes respiratorios torácicos y mediastinales	Poco Común	Edema laríngeo**
Desordenes de la piel y	Común	Prurito
	Poco Común	Hiperhidrosis, angioedema, ** reacciones alérgicas

Acta No. 03 de 2020 SEM

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



del tejido subcutáneo		en la piel como por ejemplo (rash, prurito, urticaria eritema) **.
Desordenes Vasculares	Poco Común	Sofocos, hipotensión, flebitis.

** Reacciones adversas de notificaciones espontaneas que no han sido observadas en los ensayos clínicos, se han atribuido a frecuencias “poco comunes” debido a que el límite superior del 95% del intervalo de confianza la frecuencia estimada no es mayor a 3/x; donde x=2115 (número total de individuos observados en ensayos clínicos)

Interacciones:

Se ha reportado síndrome serotoninérgicos en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, aunque se ha postulado una potencial interacción, se recomienda precaución cuando se administre ademetionina de manera conjunta con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

- Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencias potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con Vitamina B12 y /o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

- Interferencia con inmunoensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmunoensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

- Precauciones en relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

Estudios de toxicología se realizaron tanto en dosis única como en dosis repetidas en múltiples modelos animales incluyendo ratón rata, hámster y perros de ambos sexos por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetida indican que el riñón es el órgano diana en la rata y el hámster y en mucho menor medida en el perro. Posiblemente el testículo es un órgano diana adicional en la rata. Nos e observaron otros cambios significativos en los órganos corporales. Los estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas durante 104 semanas en toxicidad reproductiva y mutagenicidad, no demostraron ningún signo de efecto tóxico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Para una mejor absorción de la ademetionina y un efecto terapéutico completo, se debe ingerir la tableta en ayunas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia Inicial: La dosis recomendada es de 10-25mg/kg/día. La dosis habitual de inicio es de 400-800 mg/día, la dosis no debe exceder de los 1600mg/día.

Terapia de mantenimiento: de 500 a 1600 mg/día

Poblaciones especiales:

- Ancianos:

Los estudios clínicos con ademetionina no incluyeron suficiente número de sujetos de edad de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes. Los informes de experiencia clínica no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser con precaución, iniciando con la dosis más baja, tomando en cuenta la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades y/o terapias farmacológicas concomitantes.

- Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de ademetionina en niños.

- Insuficiencia Hepática:

Los parámetros farmacocinéticos son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

- Insuficiencia Renal

Los datos clínicos en pacientes con daño renal son limitados. Se recomienda precaución cuando se administre ademetionina en este grupo de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008464 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.5.3, allegando estudios clínicos fase III comparativos adicionales que evidencien la real utilidad del producto, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada en respuesta al auto no contravierte a lo conceptuado por la sala.

La sala observa que el producto de la referencia está ventajosamente sustituido. Por lo que ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2019 SEM numeral 3.1.5.3., por tanto recomienda Negar la solicitud.

3.1.5.2 TADALAFILO ORAL LAMINA DISPERSABLE 20 mg

Expediente : 20173044
Radicado : 20191230019
Fecha : 11/20/2019
Interesado : Bethel Pharma S.A.S.

Composición: Cada Lámina Dispersable contiene Tadalafilo 20 mg

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Lámina Dispensible

Indicaciones

Tratamiento de la disfunción eréctil en varones adultos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes utilizados en Tadalafil.

Se demostró que el tadalafil aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Esto se cree que resultado de los efectos combinados de nitratos y tadalafil en el óxido nítrico / cGMP camino. Por lo tanto, la administración de Tadalafil a pacientes que están usando cualquier forma de El nitrato orgánico está contraindicado.

Tadalafil no debe usarse en hombres con enfermedad cardíaca para quienes la actividad sexual es desaconsejable. Los médicos deben considerar el riesgo cardíaco potencial de actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Por lo tanto, el uso de Tadalafil está contraindicado en los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular:

- pacientes con infarto de miocardio en los últimos 90 días,
- pacientes con angina inestable o angina que ocurre durante las relaciones sexuales,
- pacientes con mayor insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses,
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (<90/50 mm Hg) o incontroladas hipertensión,
- pacientes con un derrame cerebral en los últimos 6 meses.

Tadalafil está contraindicado en pacientes que tienen pérdida de visión en un ojo debido a la falta de artritis. Neuropatía óptica isquémica anterior (NAION), independientemente de si este episodio estuvo relacionado o no con la exposición previa al inhibidor PDE5 La administración conjunta de inhibidores de PDE5, incluido tadalafil, con guanilato ciclase Los estimuladores, como el riociguat, están contraindicados, ya que pueden provocar síntomas. Hipotensión

Precauciones y Advertencias

Se debe realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la erección disfunción o hiperplasia prostática benigna y determinar las posibles causas subyacentes, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

- o Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben considerar estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con actividad sexual Tadalafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo que resulta en leve y transitorio disminuye la presión arterial y, como tal, potencia el efecto hipotensor de los nitratos.
- o La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de potencial causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado después de un evaluación médica adecuada No se sabe si Tadalafil es efectivo en pacientes que se han sometido a cirugía pélvica o prostatectomía radical no nerviosa.

Cardiovascular

- o Eventos cardiovasculares graves, que incluyen infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, tórax. Se ha informado dolor, palpitaciones y taquicardia.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes que toman bloqueadores alfa1, la administración concomitante de Tadalafil puede conducir a hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafil y doxazosina.

Visión y pérdida auditiva disminuida o repentina

- Se han informado defectos visuales y casos de NAION en relación con la ingesta de Tadalafil y otros inhibidores de PDE5. Se debe informar al paciente que en caso de repentino defecto visual, en caso de disminución o pérdida repentina de la audición, debe dejar de tomar Tadalafil y consulte a un médico inmediatamente

Deterioro hepático

- Seguridad de la administración de una dosis única de tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática grave. Si se prescribe Tadalafil, se debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio / riesgo ser realizado por el médico que prescribe.

Priapismo y deformación anatómica del pene.

- Los pacientes que experimentan erecciones que duran 4 horas o más deben recibir instrucciones para buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, se pueden producir daños en el tejido del pene y pérdida permanente de potencia. Tadalafil, debe usarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes que tienen condiciones que pueden predisponer ellos al priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores de CYP3A4

- Se debe tener precaución cuando se prescribe Tadalafil a pacientes que usan potente inhibidores del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), como se ha observado un aumento de la exposición al tadalafil (AUC) si los medicamentos son conjuntos

Tadalafil y otros tratamientos para la disfunción eréctil.

- La seguridad y eficacia de las combinaciones de Tadalafil y otros inhibidores de PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Los pacientes deben ser informados a no tomar Tadalafil en tales combinaciones

Reacciones adversas

El estudio más comúnmente reportado reacciones adversas en pacientes que toman Tadalafil para el el tratamiento de la disfunción eréctil o la hiperplasia prostática benigna fueron dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, en el cual las incidencias aumentan con la dosis creciente de Tadalafil.

Las reacciones adversas informadas fueron transitorias, y generalmente leves o moderadas. La mayoría de dolores de cabeza reportados con Tadalafil una vez al día, la dosificación se experimenta dentro de los primeros 10 a 30 días de inicio del tratamiento.

Convención de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$), Muy raro ($< 1 / 10,000$) y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Común: Dolor de cabeza, Flushing, congestión nasal, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades

Poco común: Reacciones de hipersensibilidad, mareos, visión borrosa, sensaciones describen como dolor ocular, tinnitus, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipertensión, disnea, epistaxis, dolor abdominal, vómitos, náuseas, gastroesofágico reflujo Rash, hematuria, erecciones prolongadas, dolor de pecho, periférica, edema, fatiga.

Raro: Angioedema, accidente cerebrovascular (incluyendo eventos hemorrágicos), síncope, ataques isquémicos transitorios, migraña, convulsiones, Transient amnesia, defecto del campo visual, hinchazón de los párpados, hiperemia conjuntival, no artrítica neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA-NA), oclusión vascular de la retina, pérdida súbita de la audición, infarto de miocardio, Unstable angina de pecho, arritmia ventricular, urticaria, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, hiperhidrosis (sudoración), priapismo, hemorragia del pene, hemospermia, edema facial, muerte súbita cardíaca.

Interacciones

- Efectos de otras sustancias sobre el tadalafil

Inhibidores del citocromo P450: Ketoconazol (400 mg al día) aumentó tadalafil (20 mg) exposición (AUC) 4 veces y Cmax en un 22%. Ritonair, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó el tadalafil (20mg) exposición (AUC) 2 veces sin cambios en la C_{máx}. Otros inhibidores de la proteasa, como saquinavir y otros inhibidores de CYP3A4, como eritromicina, claritromicina, itraconazol, y jugo de toronja, deben administrarse conjuntamente con precaución, ya que se esperaría que aumentar las concentraciones plasmáticas de tadalafil.

Inductores del citocromo P450: un inductor del CYP3A4, rifampicina, redujo el AUC de tadalafil en un 88%, en relación con los valores de AUC para tadalafil solo. Esta exposición reducida puede anticiparse a disminuir la eficacia de tadalafil; Se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia. Otro los inductores de CYP3A4, como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, también pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafil.

Efectos de tadalafil en otros medicamentos

Nitratos: se demostró que el tadalafil aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, la administración de Tadalafil a pacientes que usan cualquier forma de nitrato orgánico es contraindicado Por lo tanto, en un paciente se le recetó cualquier dosis de Tadalafil, donde el nitrato la administración se considera medicamento necesaria en una situación que pone en peligro la vida, al menos 48 horas debería haber transcurrido después de la última dosis de Tadalafil antes de la administración de nitrato considerado. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha atención médica, supervisión con monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio): la administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafil (20 mg como dosis única) aumenta la disminución de la presión arterial efecto de este alfabloqueante de manera significativa. Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluido el síncope. Por lo tanto, esta combinación no es recomendada.

Etinilestradiol y terbutalina: se ha obtenido que Tadalafil produce un aumento en la biodisponibilidad oral de etinilestradiol; Se puede esperar un aumento similar con la administración oral de terbutalina, aunque la consecuencia clínica de esto es incierta.



Alcohol: las concentraciones de alcohol (concentración sanguínea máxima media 0.08%) no fueron afectado por la administración conjunta con Tadalafil. Tadalafil (20 mg) no aumenta la disminución de la presión arterial media producida por el alcohol (0.7 g / kg o aproximadamente 180 ml de 40% alcohol [vodka] en un hombre de 80 kg) pero, en algunos sujetos, se observaron mareos e hipotensión posturales y ortostáticos

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: no se espera que Tadalafil cause la inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizado por las isoformas CYP450. Tadalafil no inhibe ni induce las isoformas de CYP450, incluidos CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos de CYP2C9 (p. Ej., R-warfarina): Tadalafil no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina (sustrato CYP2C9), ni Tadalafil afectó cambios en el tiempo de protrombina inducidos por warfarina.

Aspirina: el tadalafil no potenció el aumento del tiempo de sangrado riesgo por el acetilsalicílico ácido

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Disfunción eréctil en hombres adultos.

- En general, la dosis recomendada es de 20 mg, Se puede tomar al menos 30 minutos antes de la relación sexual.
- La frecuencia de dosis máxima es una vez al día.
- Tadalafil 20 mg está diseñado para usarse antes de la actividad sexual anticipada y no es recomendado para uso diario continuo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios de Bioequivalencia in vivo, puesto que la información presentada corresponde a datos de la literatura, es decir respalda el producto con estudios clínicos realizados con otras preparaciones.

Adicionalmente, la Sala considera que debe justificar la forma farmacéutica para la concentración e indicación solicitada, así como la posología, teniendo en cuenta que, con base en los estudios clínicos realizados, se recomienda iniciar con 5 a 10 mg en tabletas de liberación convencional y ajuste de dosis según respuesta clínica.

3.1.5.3 VERMEC

Expediente: 20173575
Radicado: 20191236661
Fecha: 11/29/2019
Interesado: Tecnoquímicas S.A.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula blanda contiene Meclizina Clorhidrato 25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones

Antihistamínico, náuseas, vómito y vértigo asociados con enfermedades del movimiento (laberintitis y enfermedad de Ménière).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Meclizina, pacientes que requieran ánimo vigilante.

Precauciones y Advertencias

Debido a los efectos anticolinérgicos de la Meclizina, se podría producir un agravamiento de cuadros como hipertensión arterial, arritmia cardiaca, miastenia gravis, úlcera péptica estenosante, por lo que se recomienda suspender el tratamiento en caso de que se produjese un empeoramiento.

La administración conjunta de alcohol y Meclizina podría potenciar los efectos sedantes de ambas sustancias. Se recomienda evitar el consumo de Alcohol durante el tratamiento.

La Meclizina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento, y protegerse mediante filtros solares.

Puede darse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos. Pueden existir reacciones cruzadas con otros antihistamínicos, por lo que no se recomienda emplear ningún antihistamínico H1 en pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a cualquier compuesto del grupo.

La Meclizina por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

En algunos pacientes se puede producir sedación. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema nervioso central.

Los antihistamínicos están asociados con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de convulsiones. Se debe administrar con precaución en pacientes con epilepsia

Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos adversos de los antihistamínicos, tales como mareos, sedación, confusión, hipotensión e hiperexcitabilidad, así como los efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca, retención urinaria, precipitación del glaucoma). Se deben extremar las precauciones en pacientes mayores de 65 años. Si los efectos secundarios persisten o son graves, se aconseja suspender el tratamiento.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica de Meclizina, por lo tanto se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse el principio activo o sus metabolitos. Se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Interferencias con pruebas analíticas: Podría dar falsos negativos en pruebas dérmicas de hipersensibilidad a extractos antigénicos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 72 horas antes de la prueba.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los efectos indeseables de la Meclizina son debidos, principalmente, por su acción en el sistema nervioso central, a sus efectos anticolinérgicos y a las reacciones de hipersensibilidad que pudieran aparecer.

Las reacciones adversas más frecuentes son la aparición de somnolencia y sedación.

Raramente ($=1/10.000$ a $< 1/1.000$) puede aparecer boca seca, visión borrosa, náuseas, vómitos y artralgia

A continuación, se enumeran los efectos adversos descritos con medicamentos que contienen el mismo principio activo, cuya frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, apetito aumentado.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, euforia, irritabilidad, alucinaciones, insomnio, trastornos psicóticos, trastornos de la memoria, desorientación, confusión y paranoia.
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, parestesia, trastorno del movimiento (incluyendo el síndrome de Parkinson).
- Trastornos oculares: diplopía.
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, vértigo.
- Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos vasculares: hipotensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos: sequedad de garganta y sequedad nasal, epistaxis, broncoespasmos.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, urticaria, reacciones de fotosensibilidad.
- Trastornos renales y urinarios: disuria, poliuria, retención urinaria.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, debilidad.

Exploraciones complementarias: aumento de peso.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

Interacciones

No se recomienda su uso concomitante con:

Anticolinérgicos (Antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos). Su asociación podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

Depresores del sistema nervioso central. Su acción conjunta puede potenciar el efecto sedante de estos fármacos tales como analgésicos opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, antipsicóticos, anestésicos.

Las bebidas alcohólicas pueden potenciar la acción de la Meclizina.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario

Dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años):



Cinetosis: 25 a 50 mg, una hora antes del viaje, repetir la dosis cada 24 horas en caso de necesidad. No superar 50 mg al día.

Vértigo: 25 a 100 mg diarios en dosis divididas.

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 considera que interesado debe allegar estudios que permitan evaluar la equivalencia de la nueva forma farmacéutica frente a la forma farmacéutica utilizada en los estudios clínicos de referencia.

Así mismo, el interesado debe justificar la nueva forma farmacéutica en relación con las presentaciones disponibles para el principio activo de referencia en la indicación solicitada.

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

Expediente : 20159151

Radicado : 20191035974

Fecha : 28/02/2019

Interesado : BCN Medical S.A.

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

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

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

Menores de 18 años.

Lactancia.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Epilepsia no controlada con tratamiento.

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

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

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

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

Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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



hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

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

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

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

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

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

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

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

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

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



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

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

Reacciones adversas:

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

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común: >1/10

Común: >1/100, <1/10

No común: >1/1000, <1/100

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

Muy raro: <1/10 000

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

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

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

Trastornos cardiacos

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

Raros: bradicardia

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

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

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

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



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

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

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

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

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

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

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

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

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora



Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

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

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

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

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

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

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido



No comunes: alopecia, urticaria

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

Trastornos vasculares:

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

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

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

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Niños:

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

Pacientes geriátricos:

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

Método de Administración:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.5.5. FLUOMIZIN 10 mg Tabletas vaginales

Expediente : 20168732

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191167072
Fecha : 28/08/2019
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Cloruro de Decualinio

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

Fluomizin está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. Ulceración del epitelio vaginal y de la porción vaginal del útero Las mujeres jóvenes que no han tenido la menstruación y que, por tanto, no han alcanzado la madurez sexual no deben usar Fluomizin

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso intravaginal de jabones, espermicidas o lavados vaginales durante el tratamiento con Fluomizin. Como en todos los casos de infección vaginal, no se recomienda mantener relaciones sexuales sin protección durante el tratamiento con Fluomizin.

Fluomizin no reduce la eficacia de los preservativos de látex. Este producto puede reducir la eficacia de los preservativos que no sean de látex o los diafragmas. Por lo tanto, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos durante al menos las 12 horas siguientes al tratamiento.

No use Fluomizin durante las 12 horas previas al parto para minimizar la exposición del recién nacido al cloruro de decualinio. Dadas las circunstancias, informe a su médico.

Detenga el tratamiento durante la fase de hemorragia más profusa de la menstruación y reanúdelo a continuación.

Si los síntomas persisten al final del tratamiento o reaparecen posteriormente, consulte a su médico.

La administración de una dosis diaria más elevada o de un tratamiento inicial más prolongado de lo recomendado puede aumentar el riesgo de ulceración vaginal.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de ellos son leves y transitorios. A veces los síntomas de las infecciones vaginales (tales como prurito, ardor y flujo) pueden empeorar al inicio del tratamiento, antes de que empiecen a mejorar. En estos casos, debe continuar con el tratamiento, pero si las molestias persisten, consulte a su médico tan pronto como sea posible.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Flujo vaginal
- Prurito o ardor vaginal

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infección vaginal por levaduras

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado vaginal
- Dolor vaginal
- Inflamación de la vagina (vaginitis) y de la vulva
- Vaginosis bacteriana
- Infecciones fúngicas de la piel
- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

- Ulceraciones de la mucosa vaginal, si el revestimiento vaginal ya presenta lesiones antes del tratamiento
- Sangrado uterino
- Enrojecimiento
- Sequedad vaginal
- Inflamación de la vagina
- Reacción alérgica con síntomas como erupción, inflamación o picor
- Fiebre.

Notificación de efectos adversos: Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se mencione en el prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Las sustancias aniónicas, como jabones, detergentes y surfactantes, pueden reducir la actividad del cloruro de decualinio. Por tanto, no se recomienda el uso intravaginal simultáneo de jabones, espermicidas o lavados vaginales. Fluomizin no debilita la funcionalidad de los preservativos de látex. No se dispone de datos sobre su interacción con preservativos que no sean de látex ni con otros métodos anticonceptivos intravaginales, por lo que no se recomienda su uso concomitante con Fluomizin durante al menos 12 horas después del tratamiento.

Vía de administración:
Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:
Una tableta vaginal diaria durante seis días.

Las tabletas vaginales se insertan profundamente en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Esto se puede realizar mejor en posición reclinada con las piernas ligeramente flexionadas.

El tratamiento debe interrumpirse durante la menstruación y continuarse posteriormente. Aunque el flujo y la inflamación suelen aliviarse al cabo de 24 a 72 horas, se continuará el tratamiento incluso en caso de no sentir molestias subjetivas (prurito, flujo, olor).

Si el tratamiento dura menos de 6 días puede ocurrir una recaída.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fluomizin contiene excipientes que no se disuelven totalmente, de forma que ocasionalmente se pueden encontrar restos del comprimido en la ropa interior. Esto no reviste importancia en relación con la eficacia del tratamiento con Fluomizin. La tableta no mancha la ropa interior, pero para su propia comodidad, puede utilizar una toalla higiénica o un protector para ropa interior.

En casos raros de vagina muy seca, es posible que la tableta vaginal no se disuelva y se expulse en forma intacta. Como consecuencia, el tratamiento no resulta óptimo. Con el fin de prevenir este efecto, se puede humedecer la tableta vaginal con una gota de agua antes de su inserción.

Mujeres mayores de 55 años:

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en mujeres mayores de 55 años.

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en menores de 18 años.

Grupo etario: Mujeres entre 18 – 55 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 forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191167072
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191167072

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

3.1.5.6 WINADINE® SUSPENSIÓN

Expediente : 20168803
Radicado : 20191168037
Fecha : 29/08/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada 5 mL de suspensión contiene 325 mg de Acetaminofén + 30 mg de Fosfato de Codeína

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:



Analgésico indicado en mayores de 12 años, en el manejo del dolor moderado a severo, de trastornos dolorosos tales como cefalea, dismenorrea, procesos de dolor músculo-esquelético, mialgias y coadyuvante en el manejo del dolor por cáncer, entre otros.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas al acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a la codeína:

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíopes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en mayores de 12 años en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.



Advertencias y precauciones relativas al acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a la codeína:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o los AINEs.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Reacciones adversas:

Efectos adversos asociados a acetaminofen:

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.



Carcinogenicidad:

En un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. También se ha sugerido que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis

Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, AINES y acetaminofen. Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Efectos sobre los riñones:

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo



Los resultados de un estudio de casos y controles han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños. Sin embargo, en una revisión se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En otro estudio de cuestionario realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos y niños. También se ha informado de angioedema. Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, y ha habido casos de necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.

Trastornos hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

Efectos adversos asociados a codeína:

La codeína tiene mínimos efectos adversos en las dosis orales usuales, sin embargo, la codeína comparte la potencialidad tóxica de los agonistas opiáceos. Grandes dosis de codeína (superiores a 240 mg en 24 horas) pueden originar los efectos indeseables de la morfina incluyendo depresión respiratoria, náuseas, desvanecimiento, somnolencia y estreñimiento. La depresión respiratoria es el riesgo más importante en sobredosis con el uso de opiáceos. En individuos con desórdenes respiratorios preexistentes este efecto puede llegar a amenazar la vida. La naloxona, antagonista de los narcóticos, ha sido empleada exitosamente en la reversión de este efecto adverso. Otros efectos adversos sobre el SNC incluyen desvanecimiento, disturbios visuales, depresión, sedación, nerviosismo y muy raramente delirio e insomnio. Los efectos adversos (no relacionados con el SNC) pueden incluir náusea, vómito, constipación, retención urinaria y oliguria en individuos con hipertrofia prostática. Muy rara ocurrencia de pancreatitis. El uso prolongado del fosfato de codeína en altas dosis ha producido dependencia en una pequeña proporción de usuarios. Además, los síntomas de privación pueden desarrollarse pero en forma más leve que los presentados



con morfina. Los efectos teratogénicos de los opiáceos sobre el feto humano no son completamente conocidos y por ello deben ser evitados en las mujeres embarazadas.

Interacciones:

Interacciones asociadas a acetaminofen:

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutatión. La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, el acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la rifampicina. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben isoniacida, sola o con otros fármacos para la tuberculosis

La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que



reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, o primidona.

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas. También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole³ Sin embargo, ni los estudios a corto, ni a largo plazo (este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática. Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónico del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Interacciones asociadas a codeína:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodiazepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de codeína y benzodiazepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodiazepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Adultos y mayores de 12 años: 5 cc de Winadeine® Suspensión 3-4 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (suspensión)
- Información para Prescribir Versión Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Agosto de 2019

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 REVLIMID

Expediente : 20172294
Radicado : 20191218848
Fecha : 07/11/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S

Composición:
Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM)

REVLIMID está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de antenimiento después del trasplante autólogo de células madre.

Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

Síndromes Mielodisplásicos

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio -1 vinculados con una anomalía citogenéticas adicionales

Linfoma Folículo (LF) tratado anteriormente

Linfoma de la zona marginal (LZM) en combinación con rituximab

Contraindicaciones:

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, Pomalidomida o a alguno de los excipientes incluidos en el producto
Lactancia
Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embrionofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 28 días después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción
(Programa de Minimización de Riesgo)



Debido al riesgo embrionario y fetal, REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.

Para más información acerca del programa comunicarse con el Teléfono 00571 6460505 Ext 1511.

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de Revlimid en combinación con dexametasona, monitoree mensualmente (cada 4 semanas).

En pacientes con MM después de un trasplante autólogo de células madre, que toman Revlimid, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los primeros dos ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días, y luego una vez cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (1 semana) durante el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) hasta 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, el hemograma completo debe evaluarse

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple tratado previamente, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, se debe controlar con hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente a partir de entonces.

En pacientes que toman Revlimid, pacientes con MDS con delección 5q, se debe realizar un recuento sanguíneo completo semanal durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego mensualmente a partir de entonces.

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Los pacientes que toman Revlimid para LF o LZM deben realizarse hemogramas completos durante las primeras tres semanas del ciclo 1 (28 días), cada dos semanas durante los ciclos 2 a 4 y luego en forma mensual. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis. En los estudios AUGMENT y MAGNIFY se informó sobre neutropenia grado 3 o 4 en 50 % y 30 % de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab, respectivamente. Se informó trombocitopenia grado 3 o 4 en 2% y 8% de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab respectivamente

Infección con o sin neutropenia.

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones que incluyen neumonía. Se observó una tasa más alta de infecciones con Revlimid en combinación con dexametasona que con MPT. Se presentaron infección de grado ≥ 3 en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos para infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.), lo que permitirá que el tratamiento temprano reduzca la gravedad.

La reactivación de la hepatitis B se ha notificado raramente en pacientes que reciben lenalidomida que se han infectado previamente con el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de estos casos han progresado a insuficiencia hepática aguda lo que ha provocado la interrupción de la administración de lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. El estado del virus de la hepatitis B se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Para pacientes con resultado positivo para la infección por el HBV, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se use lenalidomida en pacientes previamente infectados con el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV a lo largo de la terapia.

Los pacientes con una edad basal > 75 años, Etapa III del ISS, ECOG PS ≥ 2 o CrCl < 60 ml / min han demostrado una mayor tasa de intolerancia (AEs de Grados 3 o 4 AEs, SAEs,

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



discontinuación debido a los AEs) cuando se administra lenalidomida en combinación. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para determinar su capacidad para tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la supervivencia global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardiaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatotoxicidad

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad.. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad

Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos a ASCT, la

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos:

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo.. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Neuropatía periférica:

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Electrofisiología cardiaca

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal;
- Toxicidad hematológica;
- Tromboembolia venosa y arterial;
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC;
- Segundas neoplasias primarias;
- o Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona
- Hepatotoxicidad;
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad;
- Síndrome de lisis tumoral;
- Reacciones de llamarada en el tumor;
- Alteración de la movilización de células madre.
- Trastornos tiroideos

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el AUC_{0-∞} de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con mieloma múltiple que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mieloma Múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona. El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- a) los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, O
- b) los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m² de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.



La dosis recomendada de dexametasona es

- a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
- b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•	-	-	•	-	-	-	•	-	-	•	-	-	-	-
Dexametasona (20 mg)	•	•	-	•	•	-	-	•	•	-	•	•	-	-	-

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•	-	-	•	-	-	-	•	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•	-	-	-	-	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión Continúe con Revlimid 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

- Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre. Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM



Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $<30.000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir un hemograma completo semanal Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Para cada caída posterior $<30.000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $<1000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es	Interrumpir tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en

la única toxicidad	la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior $<1000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC ≥ 1000/mcl y/o recuento de plaquetas ≥ 75.000/mcl).

La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM.

Recuentos plaquetarios

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

<u>Trombocitopenia en MM</u>	
<u>Cuando las plaquetas:</u>	<u>Acción recomendada:</u>
<u>Caen a < 30.000/mcl</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. realizar un hemograma completo semanal</u>
<u>Regresan a ≥ 30.000/mcl</u>	<u>Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.</u>
<u>Si la dosis diaria es de 5 mg. Para una caída posterior < 30.000/mcl</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>
<u>Regresan a ≥ 30.000/mcl</u>	<u>Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg</u>

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

<u>Cuando los neutrófilos:</u>	<u>Acción recomendada:</u>
<u>Caen a < 500/mcl</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. hacer un hemograma completo semanal</u>
<u>Regresan a ≥ 500/mcl</u>	<u>Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.</u>
<u>Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcl</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>
<u>Regresan a ≥ 500/mcl</u>	<u>Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras toxicidades en MM

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.0 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad. Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:



Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	

Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$ Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$ -	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio



Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio



Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab. Véase Sección 14.4 con la posología específica del estudio AUGMENT. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LF o LZM

Para controlar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID se recomienda seguir los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación:

Recuento de plaquetas

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:



Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LzM:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 50.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 1000/mcL por al menos 7 días	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
o Disminuyen a menos de 1.000/mcL asociado con fiebre de al menos 38,5° C	
o Disminuyen a menos de 500/mcL	
Vuelven por lo menos a 1.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LzM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del profesional en salud, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 2 o menor.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LzM
Véase Posología y administración.

Dosis inicial para insuficiencia renal
Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal



Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

<u>Función renal</u> <u>(Cockcroft-Gault)</u>	<u>Dosis en terapia de</u> <u>combinación con REVLIMID</u> <u>para MM y para LCM</u>	<u>Dosis en terapia de</u> <u>mantenimiento con</u> <u>REVLIMID después de auto-</u> <u>HSCT para MM y para SMD</u>
<u>CLcr 30 a 60 mL/min</u>	<u>10 mg</u> <u>una vez por día</u>	<u>5 mg</u> <u>una vez por día</u>
<u>CLcr < 30 mL/min</u> <u>(no requiere diálisis)</u>	<u>15 mg</u> <u>día por medio</u>	<u>5 mg</u> <u>Día por medio</u>
<u>CLcr < 30 mL/min</u> <u>(requiere diálisis)</u>	<u>5 mg</u> <u>una vez por día. Los días de</u> <u>diálisis, administrar la dosis</u> <u>después de la diálisis.</u>	<u>5 mg</u> <u>Tres veces por semana,</u> <u>administrar luego de la diálisis</u>

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD:

Basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente.



Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y reinicio del tratamiento.

Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente.

**Etapas de la reducción de la dosis**

	<u>Lenalidomida</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48 h</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>2.5 mg al día.</u>

Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $> 38.5^\circ C$ y ANC $< 1 \times 10^9/L$)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente</u>
<u>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ o neutropenia febril</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a $> 1 \times 10^9/L$</u>	<u>2.5 mg al día.</u>

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre

Etapas de reducción de la dosis	<u>Dosis inicial (10 mg)</u>	<u>Si se aumenta la dosis (15 mg)^a</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>	<u>10 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>No aplica</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>
	<u>No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	

^a Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.</u>
<u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Para cada caída posterior por debajo de 30×10^9</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
Neutropenia	
<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $> 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo</u>

^a *A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.*

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

Etapas de reducción de la dosis

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Dexametasona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>	<u>40 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>	<u>12 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>	<u>8 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>	<u>4 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs</u>	<u>N/A</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo^a</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.</u>

^a *Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.*

Etapas de reducción de la dosis

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Dexametasona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>	<u>40 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>	<u>12 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>	<u>8 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>	<u>4 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs</u>	<u>N/A</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo^a</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.</u>

^a *Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.*

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $> 38^\circ C$; $< 1 \times 10^9/L$)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$</u> <u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día</u>

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC $> 1.500 / \mu L$ con un recuento de plaquetas $\geq 100,000 / \mu L$ al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

Pasos de reducción de dosis

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Melfalán</u>	<u>Prednisona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>10 mg</u>	<u>0.18 mg/kg</u>	<u>2 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>7.5 mg diarios</u> <u>o 15 mg cada</u> <u>48 hs</u>	<u>0.14 mg/kg</u>	<u>1 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg</u>	<u>0.10 mg/kg</u>	<u>0.5 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>2.5 mg diarios</u> <u>o 5 mg cada</u> <u>48 h</u>	<u>N/A</u>	<u>0.25 mg/kg</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Primero descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$</u> <u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día</u>

Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.</u>

A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome Mielodisplásico y linfoma de células del manto

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $< 25 \times 10^9 / L$ o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $< 0,5 \times 10^9 / L$, el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $< 50 \times 10^9 / L$ o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $< 0,5 \times 10^9 / L$ o caída a $< 1 \times 10^9 / L$ durante al menos 7 días, o descensos a $< 1 \times 10^9 / L$ con una temperatura asociada de $\geq 38.5^\circ C$.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

En MM, después de al menos una terapia previa, la primera reducción de la dosis es a 15 mg al día, 10 mg si la toxicidad reaparece y luego 5 mg al día.

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a \leq grado 1.



Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación.

El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a \leq grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$

Para otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$ que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua.

Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los ojos, deben enjuagarse con agua.

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes.

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg / día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone un ajuste de la dosis para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (CICr 80-50 mL / min).

Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50$ mL / min) o grave (CICr < 30 mL / min) o enfermedad renal en etapa terminal:

<u>Función renal (CICr)</u>	<u>Ajuste de la dosis</u>	
	<u>Dosis inicial 25 mg</u>	<u>Dosis inicial 10 mg</u>
<u>Función renal normal / insuficiencia renal leve (CICr \geq 50 ml / min)</u>	<u>25 mg una vez al día</u>	<u>10 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50$ mL/min)</u>	<u>10 mg^a una vez al día</u>	<u>5 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min, no requiere diálisis)</u>	<u>7.5 mg una vez al día o 15 mg^b cada 2 días</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días</u>
<u>Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)</u>	<u>5 mg una vez al día;</u> <u>En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana;</u> <u>En los días de diálisis, administrar la</u>

a La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191218848
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191218848

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

- **Evaluación farmacológica de la nueva concentración**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20191218848**
- **Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191218848**

Acta No. 03 de 2020 SEM

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



Composición:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndrome Mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q. en mieloma múltiple en combinación con dexametasona

Contraindicaciones:

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, Pomalidomida o a alguno de los excipientes incluidos en el producto

Lactancia
Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embrionario fetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.



Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 28 días después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

**Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción
(Programa de Minimización de Riesgo)**

Debido al riesgo embrionario y fetal, REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una



interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de Revlimid en combinación con dexametasona, monitoree mensualmente (cada 4 semanas).

En pacientes con MM después de un trasplante autólogo de células madre, que toman Revlimid, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los primeros dos ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días, y luego una vez cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (1 semana) durante el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) hasta 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, el hemograma completo debe evaluarse cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple tratado previamente, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, se debe controlar con hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente a partir de entonces.

En pacientes que toman Revlimid, pacientes con MDS con delección 5q, se debe realizar un recuento sanguíneo completo semanal durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego mensualmente a partir de entonces.

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Los pacientes que toman Revlimid para LF o LZM deben realizarse hemogramas completos durante las primeras tres semanas del ciclo 1 (28 días), cada dos semanas durante los ciclos 2 a 4 y luego en forma mensual. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis. En los estudios AUGMENT y MAGNIFY se informó sobre neutropenia grado 3 o 4 en 50 % y 30 % de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab, respectivamente. Se informó trombocitopenia grado 3 o 4 en 2% y 8% de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab respectivamente.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección con o sin neutropenia.

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones que incluyen neumonía. Se observó una tasa más alta de infecciones con Revlimid en combinación con dexametasona que con MPT. Se presentaron infección de grado ≥ 3 en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos para infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.), lo que permitirá que el tratamiento temprano reduzca la gravedad.

La reactivación de la hepatitis B se ha notificado raramente en pacientes que reciben lenalidomida que se han infectado previamente con el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de estos casos han progresado a insuficiencia hepática aguda lo que ha provocado la interrupción de la administración de lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. El estado del virus de la hepatitis B se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Para pacientes con resultado positivo para la infección por el HBV, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se use lenalidomida en pacientes previamente infectados con el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV a lo largo de la terapia.

Los pacientes con una edad basal > 75 años, Etapa III del ISS, ECOG PS ≥ 2 o CrCl < 60 ml / min han demostrado una mayor tasa de intolerancia (AEs de Grados 3 o 4 AEs, SAEs, discontinuación debido a los AEs) cuando se administra lenalidomida en combinación. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para determinar su capacidad para tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo



mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 %



de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad.. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad

Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con



eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos:

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo.. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Neuropatía periférica:.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Electrofisiología cardiaca

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo



QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal;
- Toxicidad hematológica;
- Tromboembolia venosa y arterial;
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC;
- Segundas neoplasias primarias;
- o Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona
- Hepatotoxicidad;
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad;
- Síndrome de lisis tumoral;
- Reacciones de llamarada en el tumor;
- Alteración de la movilización de células madre.
- Trastornos tiroideos

Interacciones:

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el AUC_{0-∞} de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total y R- y

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con mieloma múltiple que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mieloma Múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid. Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona. El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- a) los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, O
- b) los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m² de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
- b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona



Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
-															
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•	-	-	•	-	-	-	•	-	-	•	-	-	-	-
Dexametasona (20 mg)	•	•	-	•	•	-	-	•	•	-	•	•	-	-	-

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
-																						
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•	-	-	•	-	-	-	•	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•	-	-	-	-	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión Continúe con Revlimid 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

• **Tratamiento continuado:** trasplante autólogo de células madre.

Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM



Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $<30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Para cada caída posterior $<30.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $<1000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en
la única toxicidad	la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior $<1000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC $\geq 1000/\text{mcl}$ y/o recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mcl}$).

La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM.

Recuentos plaquetarios

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

<u>Trombocitopenia en MM</u>	
<u>Cuando las plaquetas:</u>	<u>Acción recomendada:</u>
<u>Caen a $< 30.000/\text{mcL}$</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. realizar un hemograma completo semanal</u>
<u>Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$</u>	<u>Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.</u>
<u>Si la dosis diaria es de 5 mg. Para una caída posterior $< 30.000/\text{mcL}$</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>
<u>Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$</u>	<u>Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg</u>

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

<u>Cuando los neutrófilos:</u>	<u>Acción recomendada:</u>
<u>Caen a $< 500/\text{mcL}$</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. hacer un hemograma completo semanal</u>
<u>Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$</u>	<u>Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.</u>
<u>Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior $< 1000/\text{mcL}$</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>
<u>Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$</u>	<u>Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>

Otras toxicidades en MM

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $< 1.0 \times 10^9 / \text{L}$ y / o los recuentos de plaquetas son $< 50 \times 10^9 / \text{L}$.



Dosis recomendada La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/mcL$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<50.000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $<100.000/mcL$	



Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio



Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab. Véase Sección 14.4 con la posología específica del estudio AUGMENT. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LF o LZM

Para controlar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID se recomienda seguir los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación:

Recuento de plaquetas

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:



Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 50.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 1000/mcL por al menos 7 días	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
o Disminuyen a menos de 1.000/mcL asociado con fiebre de al menos 38,5° C	
o Disminuyen a menos de 500/mcL	
Vuelven por lo menos a 1.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LZM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del profesional en salud, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 2 o menor.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LZM
Véase Posología y administración.

Dosis inicial para insuficiencia renal
Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal



Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

<u>Función renal (Cockcroft-Gault)</u>	<u>Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM y para LCM</u>	<u>Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto- HSCT para MM y para SMD</u>
<u>CLcr 30 a 60 mL/min</u>	<u>10 mg una vez por día</u>	<u>5 mg una vez por día</u>
<u>CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)</u>	<u>15 mg día por medio</u>	<u>5 mg Día por medio</u>
<u>CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)</u>	<u>5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.</u>	<u>5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis</u>

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD:

Basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente.

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y reinicio del tratamiento. Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente.

**Etapas de la reducción de la dosis**

	<u>Lenalidomida</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48 h</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>2.5 mg al día.</u>

Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $> 38.5^\circ C$ y ANC $< 1 \times 10^9/L$)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente</u>
<u>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ o neutropenia febril</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a $> 1 \times 10^9/L$</u>	<u>2.5 mg al día.</u>

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre

Etapas de reducción de la dosis	<u>Dosis inicial (10 mg)</u>	<u>Si se aumenta la dosis (15 mg)^a</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>	<u>10 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>No aplica</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>
	<u>No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	

^a Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.</u>
<u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Para cada caída posterior por debajo de 30×10^9</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
Neutropenia	
<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $> 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo</u>

^a *A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.*

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

Etapas de reducción de la dosis

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Dexametasona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>	<u>40 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>	<u>12 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>	<u>8 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>	<u>4 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs</u>	<u>N/A</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo^a</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.</u>

^a *Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.*

Etapas de reducción de la dosis

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Dexametasona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>	<u>40 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>	<u>12 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>	<u>8 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>	<u>4 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs</u>	<u>N/A</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo^a</u>
<u>Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.</u>

^a *Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.*

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $> 38^\circ C$; $< 1 \times 10^9/L$)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida al día</u>
<u>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$</u> <u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día</u>

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC $> 1.500 / \mu L$ con un recuento de plaquetas $\geq 100,000 / \mu L$ al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

<u>Pasos de reducción de dosis</u>	<u>Lenalidomida</u>	<u>Melfalán</u>	<u>Prednisona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>10 mg</u>	<u>0.18 mg/kg</u>	<u>2 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>7.5 mg diarios</u> <u>o 15 mg cada</u> <u>48 hs</u>	<u>0.14 mg/kg</u>	<u>1 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg</u>	<u>0.10 mg/kg</u>	<u>0.5 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>2.5 mg diarios</u> <u>o 5 mg cada</u> <u>48 h</u>	<u>N/A</u>	<u>0.25 mg/kg</u>

Trombocitopenia

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Primero descienden a $< 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$</u>	<u>Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$</u> <u>Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día</u>

Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada^a</u>
<u>Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.</u>

A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome Mielodisplásico y linfoma de células del manto

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $< 25 \times 10^9 / L$ o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $< 0,5 \times 10^9 / L$, el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $< 50 \times 10^9 / L$ o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $< 0,5 \times 10^9 / L$ o caída a $< 1 \times 10^9 / L$ durante al menos 7 días, o descensos a $< 1 \times 10^9 / L$ con una temperatura asociada de $\geq 38.5^\circ C$.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

En MM, después de al menos una terapia previa, la primera reducción de la dosis es a 15 mg al día, 10 mg si la toxicidad reaparece y luego 5 mg al día.

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a \leq grado 1.



Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación.

El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a \leq grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$

Para otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$ que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua.

Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los ojos, deben enjuagarse con agua.

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes.

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.



Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante
Para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg / día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone un ajuste de la dosis para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (CICr 80-50 mL / min). Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50 \text{ mL / min}$) o grave ($\text{CICr} < 30 \text{ mL / min}$) o enfermedad renal en etapa terminal:

<u>Función renal (CICr)</u>	<u>Ajuste de la dosis</u>	
	<u>Dosis inicial 25 mg</u>	<u>Dosis inicial 10 mg</u>
<u>Función renal normal / insuficiencia renal leve (CICr \geq 50 ml / min)</u>	<u>25 mg una vez al día</u>	<u>10 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50 \text{ mL/min}$)</u>	<u>10 mg^a una vez al día</u>	<u>5 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal grave (CICr $< 30 \text{ mL/min}$, no requiere diálisis)</u>	<u>7.5 mg una vez al día o 15 mg^b cada 2 días</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días</u>
<u>Insuficiencia renal terminal (CICr $< 30 \text{ mL/min}$, requiere diálisis)</u>	<u>5 mg una vez al día;</u> <u>En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana;</u> <u>En los días de diálisis, administrar la</u>

a La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo la Sala se permite informar que las indicaciones aprobadas son:

Síndrome Mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q. en mieloma múltiple en combinación con dexametasona, de acuerdo al concepto emitido en Acta No. 18 de 2019 SEM numeral 3.1.13.8

Para nuevas indicaciones el interesado debe surtir el trámite correspondiente ante la Sala SEMNNIMB

3.1.6.2 SYNKALOR ®

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20159797
Radicado : 20191044769 / 20191181898
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 9.7 mg de Paroxetina mesilato, equivalente a 7.5 mg de Paroxetina base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkolor no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkolor. El tratamiento con Synkolor tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

Precauciones y advertencias:

- Synkolor es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkolor (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkolor no es una terapia de origen hormonal.
- Synkolor es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkolor.
- Synkolor no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkolor, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkolor. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkolor (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkolor, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkador no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. Synkador no debe ser usado durante la lactancia.
 - Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
 - Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkador debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
 - Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkador (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
 - Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkador en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
 - Efectos sobre el estadio de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkador (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkador afecte el estado de conciencia de las usuarias.
 - Epilepsia y convulsiones: Synkador no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkador (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkador, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
 - Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkador, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
 - Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkador en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalar y alcohol.
- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosis mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Náuseas
- Comunes (> 1/100 - < 1/10): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequedad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes (>1/100 - < 1/10): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolid y cloruro de metiltionio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalar con estos medicamentos.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalar, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalar, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etario:

Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008470 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.6.3, en el sentido de allegar estudios clínicos comparativos con terapia de reemplazo hormonal, aclara la solicitud en cuanto a la Información para Prescribir y allegar la Información para Prescribir corregida en el sentido de sustituir la frase: Precauciones y recomendaciones por Precauciones y Advertencias, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191044769

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

3.1.6.3 TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

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

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)

Cantidad: 40

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Única

Condición de venta:

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

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

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

3.1.6.4 ASERTIA

Expediente : 20149208

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181160423 / 20191090945
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Pregna International LTD

Composición:

Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica:

Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:

Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.
Menorragia idiopática.
Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:

Absolutas:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.
- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.
- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Utilizar con precaución en mujeres que sufren de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento impotente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.
- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardiaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.
- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.
- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Migraña, Nauseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.
- Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Alopecia
- Raras: ($> 1/10000 < 1/1000$): Perforación uterina.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo



p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

Vía de administración: Intrauterina por vía vaginal

Dosificación y Grupo etario:

La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

Preparación previa a la inserción:

Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

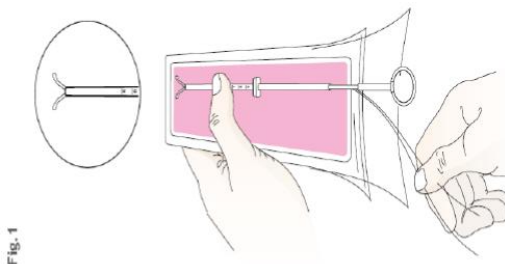
Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

Figura 1.

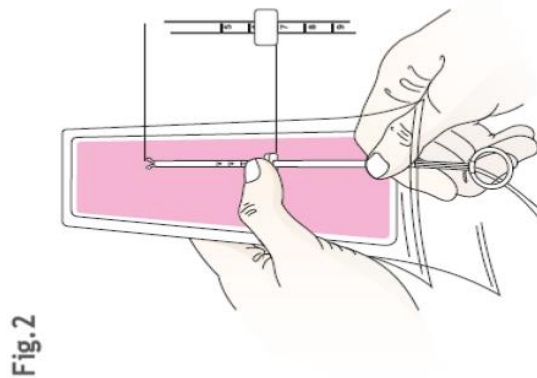


Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y



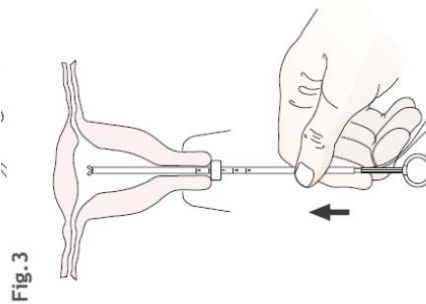
levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se debe cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

Figura 2.



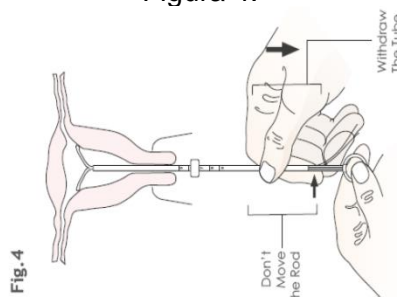
Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Figura 3.



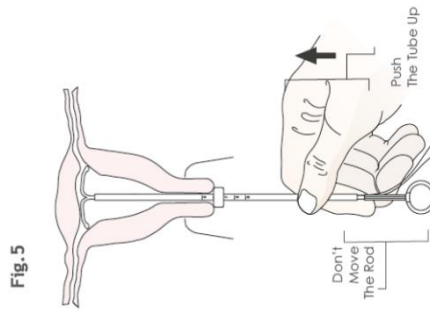
Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

Figura 4.



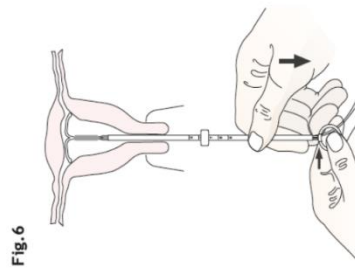
Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Figura 5.



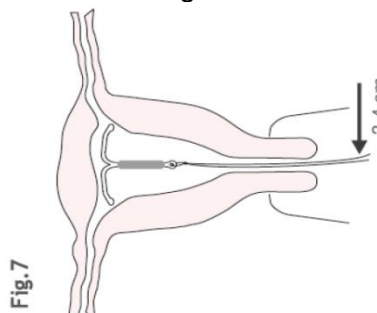
Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.

Figura 6.



Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Figura 7.



Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:

Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002926 emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.6.1, allegando la información de los estudios de bioequivalencia in vivo, con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto Asertia (Levonorgestrel 52mg), dispositivo intrauterino hormonal Eloira/Asertia frente al producto de referencia por cuanto:

- Si bien el interesado expresa que el producto no es de acción sistémica debe dar cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016, por ser de liberación modificada del API, no es robusto el estudio comparativo que presenta para el desempeño del producto.
- No allega una validación completa de la técnica analítica.
- No evidencia en el diseño ni en el desarrollo del estudio cuales eran fueron los criterios establecidos, ni las variables ni tratamiento de resultados de las participantes, tampoco se evidencia participación estadística, durante el lapso de tiempo transcurrido desde un tiempo cero hasta el tiempo que cubre la respuesta del producto para este caso 5 años. Adicional no se evidencia soporte técnico robusto para justificar lo realizado. No se evidencia aprobación de un comité de ética frente a un protocolo para el estudio.
- La información allegada de correlación in vivo invitro, no es adecuada por cuanto los ensayos y datos allegados, no dan cumplimiento con lo que es una correlación in vivo invitro, por consiguiente no existe relación cuantitativa entre las propiedades biológica y fisicoquímica.
- No allegan certificado emitido por una agencia reconocida que evidencie estar el centro aprobado.
- No es procedente evaluar información de artículos que tratan temas de productos que contienen Levonorgestrel que corresponde a otros diferentes al sometido en este trámite.
- No allega validación de los procedimientos, ni procesos técnicos utilizados.

3.1.6.5 EPAPURE

Expediente: 20173208
Radicado: 20191231759
Fecha: 11/25/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene Icosapentanoato de etilo 1 g
Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

Monitoreo: pruebas de laboratorio

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con EPAPURE.

Alergia al pescado

EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE.

EPAPURE debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los pecados y / o mariscos.

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas informadas en al menos un 2% y a una tasa mayor que el placebo para los pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo según los datos agrupados en dos estudios clínicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia > 2% y mayor que el placebo en ensayos doble ciego controlados con placebo *

Reacción adversa	Placebo (N=309)		EPA (N=622)	
	n	%	n	%
Artralgia	3	1.0	14	2.3

* Los estudios incluyeron pacientes con valores de triglicéridos de 200 a 2000 mg / dL.

Una reacción adversa adicional de los estudios clínicos fue el dolor orofaríngeo.

Interacciones

Anticoagulantes: Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Los pacientes que reciben tratamiento con Icosapentanoato de etilo y otros medicamentos que afectan la coagulación (p. Ej., Agentes antiplaquetarios) deben controlarse periódicamente.



Icosapentanoato de etilo se estudió a un nivel de dosis de 4 g / día con los siguientes medicamentos, que son sustratos típicos de las enzimas del citocromo P450, y no se observaron interacciones farmacológicas:

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

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

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

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

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario

Administración oral

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., Diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda.

Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir EPAPURE, que debe continuar durante el tratamiento con EPAPURE.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No 20201034715.

3.1.6.6 ÓXIDO DE ZINC 25%

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente: 20173239
Radicado: 20191232116
Fecha: 11/25/2019
Interesado: Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada 100 g de crema contiene Óxido de Zinc 25 g
Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones

Prevención y tratamiento de la dermatitis del área del pañal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas (ej., nariz y boca).
No usar en piel con heridas exudativas.

Reacciones adversas

Durante el periodo de utilización del principio activo de este medicamento se ha informado de las siguientes reacciones adversas:

Las frecuencias se definen según la convención MedDRA como:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: irritación local, prurito o urticaria.
- Raras: pueden aparecer lesiones granulomatosas.

Interacciones

No se han descrito.

Vía de administración: Tópica.

Dosificación y grupo etario

Aplicar la crema de 2 a 3 veces al día sobre la zona a tratar generalmente después de un cambio de pañal.

Si los síntomas no mejoran en 7 días o empeoran se deberá reevaluar el estado clínico.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

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 100 g de crema contiene Óxido de Zinc 25 g

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones

Prevención y tratamiento de la dermatitis del área del pañal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas (ej., nariz y boca).
No usar en piel con heridas exudativas.

Reacciones adversas

Durante el periodo de utilización del principio activo de este medicamento se ha informado de las siguientes reacciones adversas:

Las frecuencias se definen según la convención MedDRA como:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: irritación local, prurito o urticaria.
- Raras: pueden aparecer lesiones granulomatosas.

Interacciones

No se han descrito.

Vía de administración: Tópica.

Dosificación y grupo etario

Aplicar la crema de 2 a 3 veces al día sobre la zona a tratar generalmente después de un cambio de pañal.

Si los síntomas no mejoran en 7 días o empeoran se deberá reevaluar el estado clínico.

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacologica 13.1.11.0.N10

Nota Farmacovigilancia

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

3.1.6.7 DOLPHIN JARABE

Expediente: 20153490
Radicado: 20181223692
Fecha: 11/28/2019
Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 3.333 g de Acetaminofen + 133.3 mg de Fenilefrina HCl + 33.3 mg de Cetirizina Base

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Afecciones cardíacas, hipertiroidismo, hipertensión, embarazo, lactancia. Puede producir somnolencia

Precauciones y advertencias:

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

Reacciones adversas:

El paracetamol en general es bien tolerado. No se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica. En raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez la exhiben para el paracetamol. Otros efectos que pueden presentarse son la necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico. Algunos metabolitos del paracetamol pueden producir metahemoglobinemia. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. La necrosis hepática (y la tubular renal) son el resultado de un desequilibrio entre la producción del metabolito altamente reactivo y la disponibilidad de glutatión. Con disponibilidad normal de glutatión, la dosis mortal de paracetamol es de 1 g aproximadamente; pero hay varias causas que pueden disminuir estas dosis (tratamiento concomitante con doxorrubicina o el alcoholismo crónico). El tratamiento debe comenzarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis es irreversible.

La cetirizina produce pocas reacciones adversas. Los resultados de los estudios clínicos controlados por placebo han puesto de manifiesto que los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas (16%), xerostomía (5.7%), fatiga (5.6%) y náuseas o vómitos (2.2%). En los estudios realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, urticaria crónica, picaduras de mosquitos y dermatitis atópica han dado resultados parecidos. La cetirizina produce somnolencia que, además depende de la dosis. Con la dosis de 5 mg/día, la somnolencia afecta al 11% de los pacientes, aumentando al 15% con las dosis de 10 mg y al 21% con la dosis de 20 mg. En comparación con otros antihistamínicos, la cetirizina parece ser algo más sedante que la terfenadina o la loratadina, pero menos que otras antihistamínicos más antiguos.

Son pocas las notificaciones publicadas sobre anormalidades de las pruebas hepáticas producidas por la Cetirizina, y las que tuvieron lugar se resolvieron espontáneamente.

No se han comunicado efectos arritmogénicos ni alteraciones del electrocardiograma.

Los eventos adversos de la fenilefrina



Interacciones:

La asociación de acetaminofén con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos, pero también los tóxicos.

La Cetirizina experimenta un metabolismo hepático mínimo y se excreta prácticamente sin alteraciones. Por este motivo, las posibilidades de interacción con otros fármacos parecen ser mínima. Así, la administración de cimetidina (un fármaco que interacciona con otros muchos fármacos) durante 10 días no afectó la farmacocinética de una dosis única de Cetirizina.

Sin embargo, la Cetirizina puede añadir sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central a los propios del etanol, pero no aumenta los efectos de este. Igualmente puede producirse una somnolencia mayor si la Cetirizina se administra con fármacos depresores del sistema nervioso central tales como los antidepresivos tricíclicos, los barbitúricos, los agonistas opiáceos, la nalbufina, la pentazocina, el tramadol, las benzodiazepinas, los ansiolíticos y los hipnóticos.

La Cetirizina tiene pocos efectos sobre los receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos de manera que no son de prever interacciones con fármacos que actúan sobre estos receptores. Sin embargo, pueden producirse efectos aditivos si se administra Cetirizina concomitantemente con fenotiazinas u otros antihistamínicos.

La fenilefrina Pueden bloquear la respuesta presora a la fenilefrina medicamentos bloqueantes alfaadrenérgicos (haloperidol, fenotiazina, fentolamina, labetalol, tioxantenos). El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. La fenilefrina puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 15 mL cada 12 horas.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición contra la Resolución No. 2019045486 emitido mediante Acta 19 SEM de 2019, numeral 3.1.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta la argumentación del interesado por tanto recomienda aprobar la evaluación farmacológica para la nueva concentración con la siguiente información:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 3.333 g de Acetaminofen + 133.3 mg de Fenilefrina HCl + 33.3 mg de Cetirizina Base

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Afecciones cardiacas, hipertiroidismo, hipertensión, embarazo, lactancia. Puede producir somnolencia

Precauciones y advertencias:

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

Reacciones adversas:

El paracetamol en general es bien tolerado. No se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica. En raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez la exhiben para el paracetamol. Otros efectos que pueden presentarse son la necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico. Algunos metabolitos del paracetamol pueden producir metahemoglobinemia. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. La necrosis hepática (y la tubular renal) son el resultado de un desequilibrio entre la producción del metabolito altamente reactivo y la disponibilidad de glutatión. Con disponibilidad normal de glutatión, la dosis mortal de paracetamol es de 1 g aproximadamente; pero hay varias causas que pueden disminuir estas dosis (tratamiento concomitante con doxorubicina o el alcoholismo crónico). El tratamiento debe comenzarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis es irreversible.

La cetirizina produce pocas reacciones adversas. Los resultados de los estudios clínicos controlados por placebo han puesto de manifiesto que los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas (16%), xerostomía (5.7%), fatiga (5.6%) y náuseas o vómitos (2.2%). En los estudios realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, urticaria crónica, picaduras de mosquitos y dermatitis atópica han dado resultados parecidos. La cetirizina produce somnolencia que, además depende de la dosis. Con la dosis de 5 mg/día, la somnolencia afecta al 11% de los pacientes, aumentando al 15% con las dosis de 10 mg y al 21% con la dosis de 20 mg. En comparación con otros antihistamínicos, la cetirizina parece ser algo más sedante que la terfenadina o la loratadina, pero menos que otros antihistamínicos más antiguos.

Son pocas las notificaciones publicadas sobre anomalías de las pruebas hepáticas producidas por la Cetirizina, y las que tuvieron lugar se resolvieron espontáneamente.

No se han comunicado efectos arritmogénicos ni alteraciones del electrocardiograma.

Los eventos adversos de la fenilefrina

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

La asociación de acetaminofén con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos, pero también los tóxicos.

La Cetirizina experimenta un metabolismo hepático mínimo y se excreta prácticamente sin alteraciones. Por este motivo, las posibilidades de interacción con otros fármacos parecen ser mínima. Así, la administración de cimetidina (un fármaco que interacciona con otros muchos fármacos) durante 10 días no afectó la farmacocinética de una dosis única de Cetirizina.

Sin embargo, la Cetirizina puede añadir sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central a los propios del etanol, pero no aumenta los efectos de este. Igualmente puede producirse una somnolencia mayor si la Cetirizina se administra con fármacos depresores del sistema nervioso central tales como los antidepresivos tricíclicos, los barbitúricos, los agonistas opiáceos, la nalbufina, la pentazocina, el tramadol, las benzodiazepinas, los ansiolíticos y los hipnóticos.

La Cetirizina tiene pocos efectos sobre los receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos de manera que no son de prever interacciones con fármacos que actúan sobre estos receptores. Sin embargo, pueden producirse efectos aditivos si se administra Cetirizina concomitantemente con fenotiazinas u otros antihistamínicos.

La fenilefrina Pueden bloquear la respuesta presora a la fenilefrina medicamentos bloqueantes alfaadrenérgicos (haloperidol, fenotiazina, fentolamina, labetalol, tioxantenos). El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. La fenilefrina puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 15 mL cada 12 horas.

Condición de venta: Venta libre

Norma Farmacologica : 16.6.0.0.N10

Nota Farmacovigilancia

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

3.1.6.8 ECLAMP

Expediente: 20163980

Radicado: 20191102558 / 20191241749

Fecha: 12/5/2019

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: PROCAPS S.A.

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevención de preeclampsia

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

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

Precauciones y advertencias:

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

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe de advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)



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

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

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

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

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

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto.

3.1.6.9 VYNDAQEL® 61mg

Expediente: 20163768
Radicado: 20191099403 / 20191248593
Fecha: 12/13/2019
Interesado: PFIZER S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 61 mg de Tafamidis
Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

VYNDAQEL está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo natural (wild type) para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes de VYNDAQEL

Precauciones y advertencias:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración de VYNDAQEL durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando se encuentren bajo la administración de VYNDAQEL, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con VYNDAQEL.

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de VYNDAQEL en pacientes después de un trasplante de órganos

Reacciones adversas:

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diaria en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad promedio fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años de edad); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR CM con VYNDAQEL en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM. La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina de 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con placebo. No se detectaron eventos adversos como una reacción adversa al medicamento relacionada con la administración de VYNDAQEL en esta población.

Una proporción menor de pacientes tratados con VYNDAQEL comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM [40 (22,7%), 16 (18,2%), y 51 (28,8%) de tafamidis meglumina de 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina de 20 mg, y grupos placebo, respectivamente.

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el tafamidis no indujo ni inhibió la enzima P450 del citocromo CYP3A4.

Los datos in vitro también indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas P450 del citocromo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Además, tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 in vitro, sin embargo basándose en los resultados de inducción clínicos negativos del CYP3A4, se puede decir que la probabilidad de la inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que tafamidis provoque las interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) de manera sistemática. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.



Tafamidis demostró tener un bajo potencial como inhibidor de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P gp) de manera sistemática y en el tubo digestivo (TD), transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), transportador 1 de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE1) y MATE2K, polipéptido 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial de inhibir el flujo del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistemática de los sustratos de este transportador (como el metotrexato, rosuvastatin, imatinib) al consumir una dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, una dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg o una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

Tafamidis podría tener el potencial de inhibir el transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y el OAT3 y puede provocar interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de estos transportadores (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron las evaluaciones de riesgo adicional con base en el valor R ($ABC_i/Adicional = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$) y se determinó que los cambios máximos previstos en ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran menores que el 1,25 para la dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, la dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg y la dosis diaria de tafamidis meglumina de 61 mg, por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores de OAT1 o OAT3 mediante tafamidis provoque interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida de tiroxina o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Miocardopatía amiloidea por transtiretina (ATTR CM)

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de tafamidis de 61 mg diarios por vía oral. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

VYNDAQEL no se debe prescribir en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años).

Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado. VYNDAQEL no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.

Método de administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse por completo y no debe aplastarse ni cortarse. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe ignorar la dosis que se saltó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014476 emitido mediante Acta 23 SEM de 2019, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto Versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0
- Información para Prescribir Versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0

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

Composición: Cada cápsula contiene 61 mg de Tafamidis

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

VYNDAQEL está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo natural (wild type).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes de VYNDAQEL

Precauciones y advertencias:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración de VYNDAQEL durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando se encuentren bajo la administración de VYNDAQEL, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con VYNDAQEL.



No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de VYNDAQEL en pacientes después de un trasplante de órganos

Reacciones adversas:

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diaria en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad promedio fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años de edad); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR CM con VYNDAQEL en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM. La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina de 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con placebo. No se detectaron eventos adversos como una reacción adversa al medicamento relacionada con la administración de VYNDAQEL en esta población.

Una proporción menor de pacientes tratados con VYNDAQEL comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM [40 (22,7%), 16 (18,2%), y 51 (28,8%) de tafamidis meglumina de 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina de 20 mg, y grupos placebo, respectivamente.

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el tafamidis no indujo ni inhibió la enzima P450 del citocromo CYP3A4.

Los datos in vitro también indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas P450 del citocromo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Además, tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 in vitro, sin embargo basándose en los resultados de inducción clínicos negativos del CYP3A4, se puede decir que la probabilidad de la inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que tafamidis provoque las interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) de manera sistemática. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis demostró tener un bajo potencial como inhibidor de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P gp) de manera sistemática y en el tubo digestivo (TD), transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), transportador 1 de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE1) y MATE2K, polipéptido 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial de inhibir el flujo del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistemática de los sustratos de este transportador (como el metotrexato, rosuvastatin, imatinib) al



consumir una dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, una dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg o una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

Tafamidis podría tener el potencial de inhibir el transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y el OAT3 y puede provocar interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de estos transportadores (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron las evaluaciones de riesgo adicional con base en el valor R ($ABC_i/Adicional = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$) y se determinó que los cambios máximos previstos en ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran menores que el 1,25 para la dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, la dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg y la dosis diaria de tafamidis meglumina de 61 mg, por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores de OAT1 o OAT3 mediante tafamidis provoque interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida de tiroxina o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Miocardopatía amiloidea por transtiretina (ATTR CM)

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de tafamidis de 61 mg diarios por vía oral. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

VYNDAQEL no se debe prescribir en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

Ancianos

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años).

Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado. VYNDAQEL no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.



Método de administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse por completo y no debe aplastarse ni cortarse. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe ignorar la dosis que se saltó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N160

Nota Farmacovigilancia

“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.”

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0 y la IPP versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0 al presente concepto.

La sala recuerda al interesado que el trámite de nuevas indicaciones es diferente al de3 nueva concentración, por tanto debe solicitarse por el conducto administrativo correspondiente.

3.1.6.10 XOLYXA®

Expediente : 20158383

Radicado : 20191024369

Fecha : 12/02/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

Mielosupresión:

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

Retención de líquidos:

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

Lipasa sérica:

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

Potencial proarrítmico:

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



los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

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

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

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

Inductores del CYP3A:

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

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

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

Vía de administración: Oral



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

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

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

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

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

Diarrea:

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

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:



- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. NEUPREL 150 MG CÁPSULAS

Expediente : 20059258
Radicado : 20191128431
Fecha : 08/07/2019
Interesado : Salus Pharma Labs S.A.S.
Fabricante : Quimica Patric LTDA.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

3.1.7.2. MARTESIA 300 MG

Expediente : 20015005
Radicado : 20191132555
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Roemmers S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Pregabalina

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

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

3.1.7.3. LOTINERCAN 100 MG

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595 / 2016156130 / | / 20181210483 / 20191092796 /
20191182587
Fecha : 18/09/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Corealis Pharma, Canada For Pharmascience Inc.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib Clorhidrato equivalente a Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010432 y anexos al expediente allegando la información de perfiles de disolución solicitada mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.4. MYFETIL 250 mg CAPSULAS

Expediente : 20142957
Radicado : 20181062324 / 20191044501/20191074716
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Human BioScience / Grupo de Registros Sanitarios
Fabricante : Strides Shasun Limited

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000162 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. Conceptuar sobre la respuesta presentada por el usuario a los requerimientos emitidos para la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Conceptuar sobre el inserto y la IPP allegados en la respuesta al auto con Radicado No. 20191044501 del 12/03/2019.
3. Indicar cuáles son las contraindicaciones del producto Micofenolato de Mofetilo 250 mg CÁPSULAS, teniendo en cuenta los conceptos emitidos en el Acta No. 13 de 2013 numeral 3.2.5., Acta No. 10 de 2016 numeral 3.4.20. y Acta No.10 de 2018 numeral

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

3.1.7.5 METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 19905554
Radicado: 20191089662
Fecha: 5/14/2019
Interesado: WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante: GENFAR S.A. / SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850mg de metformina cd gránulos al 95% (povidona k30, povidona k90, almidon pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio), equivalente a metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.6 MAXGALIN 300

Expediente: 20066849
Radicado: 20191102564
Fecha: 5/30/2019
Interesado: QUÍMICA FINA S.A.
Fabricante: SUN PHARMACEUTICAL IND

Composición. Cada cápsula dura contiene 300 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.7 MARTESIA® 75 mg

Expediente: 20015001
Radicado: 20191129769
Fecha: 7/9/2019
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabricante: ROEMMERS S.A. / MEGA LABS S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioexención del producto de la referencia

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

3.1.7.8 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETAS

Expediente: 20030710
Radicado: 20191150748
Fecha: 8/6/2019
Interesado: TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante: TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de levotiroxina sodica 150mcg
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.9 CICLOSPORINA 25 mg Cápsula blanda

Expediente: 20160522
Radicado: 20191055429
Intención: 2019002105
Fecha: 3/26/2019
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante: EMS S/A

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de ciclosporina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.10 GLIFORMIN 1000 TABLETAS CUBIERTAS

Expediente: 19988017
Radicado: 20181140441
Fecha: 7/13/2019

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene mezcla metformina compresion directa la cual contiene metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.11 PREGABALINA 300 mg

Expediente: 20036548
Radicado: 20191048243 / 20191171809
Fecha: 4/9/2019
Interesado: Tecnoquímicas S.A.
Fabricante: Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009290 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.38, 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 por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.12 IMATERO

Expediente: 20064440
Radicado: 20191184783
Fecha: 9/20/2019
Interesado: SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene Imatinib Mesilato Forma Beta equivalente a Imatinib 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.13 CAPECITABINA 500 mg TABLETAS

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente: 20067760
Radicado: 20191191151
Fecha: 9/30/2019
Interesado: NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta con cubierta entérica con película contiene Capecitabina 500 mg.
Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.14 KOPODEX® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015565
Radicado: 20191192126
Fecha: 10/1/2019
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada Tableta recubierta contiene Levetiracetam 500 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

3.1.7.15 KOPODEX 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015567
Radicado: 20191192136
Fecha: 10/1/2019
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Levetiracetam 1000 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

3.1.7.16 LENALIDOMIDA 25 mg

Expediente: 20170561

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado: 20191194107
Fecha: 10/3/2019
Interesado: PROCAPS S.A.
Fabricante: LOTUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene Lenalidomida 25 mg. Forma farmacéutica:
Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

**3.1.7.17 KAPTIN ® 600 mg TABLETAS
KAPTIN ® 800 mg TABLETAS**

Expediente: 19942433 / 19942434
Radicado: 20181250448 / 20191139857 / 20181268278
Fecha: 7/23/2019
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante: LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene Gabapentina 600 mg
Cada tableta contiene Gabapentina 800 mg
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005903 emitido mediante Acta No. 7 de 2019 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia por cambio de excipientes para el producto de la referencia.

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

3.1.7.18 ACETATO DE ABIRATERONA 250 MG TABLETA

Expediente: 20146583
Radicado: 20181119679 / 20191090483
Fecha: 5/15/2019
Interesado: GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.
Fabricante: GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición: Cada tableta contiene Acetato de abiraterona 250 mg
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002432 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





**3.1.7.19 GABAPENTIN 400 mg
GABAPENTIN 300 mg**

Expediente: 19948604 / 19942333
Radicado: 20181252518 / 20191166645
Fecha: 12/10/2018
Interesado: LABORATORIOS MK S.A.S.
Fabricante: TECNOQUIMICAS S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Gabapentina 400 mg
Cada cápsula dura contiene Gabapentina 300 mg
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008773 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la concentración de 400 mg y bioexención para la concentración de 300 mg del producto de la referencia.

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

3.1.7.20 REMBRE 100 mg

Expediente: 20115460
Radicado: 20181234519
Fecha: 11/15/2018
Interesado: Biotoscana Farma S.A.
Fabricante: Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Dasatinib 100 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20181234519 emitido mediante Acta No. 5 de 2019 numeral 3.1.7.7, 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 por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.21 ALGIPROFEN

Expediente : 20158718
Radicado : 20191029803
No. intención : 2018001641
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorio S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Expediente : 20172777
Radicado : 20191226746
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Metformina Clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 MEDROL 4 MG TABLETAS MEDROL 16 MG TABLETAS

Expediente : 34501 / 46144
Radicado : 20191163324 / 20191163328
Fecha : 23/08/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 4 mg de Metilprednisolona
- Cada tableta contiene 16 mg de Metilprednisolona micronizada

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Las tabletas de metilprednisolona están contraindicadas en los pacientes que tienen:

- Infecciones fúngicas sistémicas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas advertencias y precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos."

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

- Modificación de dosificación
- Información para Prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019
- Resumen de Contraindicaciones y advertencias para que sea evaluado por Comisión revisora

Nueva dosificación

No hay restricciones de edad para metilprednisolona

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: edema cerebral (200-1000 mg/día), trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día) y esclerosis múltiple. En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día por 3 días. Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberán discontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

Terapia de días alternos (TDA)

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticosteroide y se administra día por medio. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

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

3.1.9.2 PROPOFOL 1%

Expediente : 20026869
Radicado : 20181264580 / 20191138922
Fecha : 22/07/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición: Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Advertencia: no se recomienda para inducción de anestesia en niños menores de dos años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004868 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inducción de la anestesia:

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

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

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

Mantenimiento de la anestesia:

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

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

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

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

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

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

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

Inducción de la anestesia:

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

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

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



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

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

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

Mantenimiento de la Anestesia:

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

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

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

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

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

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

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

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

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

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de "bolus" de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.



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

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

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

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

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

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

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

Método de administración
Para uso intravenoso.

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

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

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

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

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

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

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

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

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

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

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

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

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

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

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

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

Advertencias y precauciones especiales

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

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

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

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

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

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

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

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

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.9.3 PROPOFOL 1% MCT

Expediente : 20017881
Radicado : 20181264584 / 20191138915
Fecha : 22/07/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005042 emitido mediante Acta No. Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

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

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

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

Mantenimiento de la anestesia:

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

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

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



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

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

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

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

Inducción de la anestesia:

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

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

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

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

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

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

Mantenimiento de la Anestesia:

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

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

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

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

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de



administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Método de administración

Para uso intravenoso.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

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

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

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

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



Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

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

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

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

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

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

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

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

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

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

Advertencias y precauciones especiales

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



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

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

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

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

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

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

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

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

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

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

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

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.9.4 PROPOFOL 1% MCT/LCT

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20026858
Radicado : 20181264586 / 20191138896
Fecha : 22/07/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición: Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones y advertencias: presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005044 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mantenimiento de la anestesia:

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

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

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

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

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

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

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

Inducción de la anestesia:

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

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

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

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

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

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

Mantenimiento de la Anestesia:

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

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



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

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

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión



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

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

Método de administración
Para uso intravenoso.

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

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

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

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

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

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

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

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

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

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

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

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

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

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

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

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales

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

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

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

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

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

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

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

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

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

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

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



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

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol.

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

3.1.9.5 **DUROGESIC® 100 µg/h**
DUROGESIC® 75 µg/h
DUROGESIC® 12 µg/h
DUROGESIC® 25 µg/h
DUROGESIC® 50 µg/h

Expediente : 58931 / 58930 / 20035351 / 53512 / 58929
Radicado : 20191208751 / 20191208749 / 20191208722 / 20191208727 / 20191208746
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 16.8 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 100 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 12.6 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 75 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 2.1 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 12 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 4.2 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 25 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene 8.4 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 50 µg en 1 hora.

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico

Indicaciones:

Analgésico narcótico.

Adultos: fentanil parches está indicado en dolor crónico intenso que sólo puede ser controlado adecuadamente con analgésicos opioides.

Niños: fentanil parches está indicado en el control a largo plazo del dolor crónico intenso en adolescentes y niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

- grave deterioro del sistema nervioso central.
- dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.
- depresión respiratoria grave.
- en pacientes con asma bronquial aguda o severa.
- en pacientes que hayan tenido o se sospeche ileo paralítico.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

Durogesic® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso. No cortar los parches de durogesic®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de durogesic® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de durogesic® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos.

Se recomienda usar durogesic® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides.

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con durogesic®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de durogesic®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de durogesic®.

Los fármacos activos del sistema nervioso central (snc) pueden aumentar la depresión respiratoria.

Enfermedad pulmonar crónica

Durogesic® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave).



Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de durogesic® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

Durogesic® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co2 como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. Durogesic® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis de durogesic® reducida si es necesario.

Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha evaluado en esta población de pacientes.

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de durogesic® debe ser ajustada si es necesario.

Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de durogesic® aumentó los valores medios de auc de fentanilo en un 120% y los valores medios de cmax en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de durogesic® a fuentes externas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

Síndrome de la serotonina

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se advierte tener precaución cuando se co-administra durogesic® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (irsn) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la monoamino oxidasa [imao]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con durogesic® debe ser discontinuado.

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones con inhibidores del cyp3a4:

El uso concomitante de durogesic® con los inhibidores del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del cyp3a4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca.

Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo durogesic® e inhibidores del cyp3a4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado.

Depresores del sistema nervioso central (snc), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de durogesic® con depresores del snc, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de snc, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Si es clínicamente necesario el uso concomitante de durogesic® con un depresor de snc, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche.

Uso en pacientes ancianos



Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario.

Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con durogesic® debe ser suspendido.

Uso en niños

Durogesic® no se estudió en niños menores de 2 años de edad. Durogesic® solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o más con tolerancia a los opioides.

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de durogesic® y monitorear de cerca la adherencia del parche.

Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de durogesic® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado alguna toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos, aunque el fentanilo como anestésico iv se ha encontrado que atraviesa la placenta durante el embarazo en humanos.

En recién nacidos, se ha reportado síndrome de abstinencia neonatal con el uso crónico materno de durogesic® durante el embarazo. Durogesic® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de durogesic® durante el parto debido a que no debe usarse en el manejo del dolor agudo o post-operatorio.

Además, dado que fentanilo atraviesa la placenta, el uso de durogesic® durante el parto podría producir depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia

El fentanilo se excreta por la leche humana y puede causar sedación/depresión respiratoria en el infante amamantado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de durogesic® en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas

Durogesic® puede afectar la capacidad física y/o mental requerida para la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir un carro u operar máquinas

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11 de Julio 2019
- Información para Prescribir Versión 11 de Julio 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

La dosis de DUROGESIC® debe ser individualizada basada en el estado del paciente y debe ser evaluada a intervalos regulares después de la aplicación. Se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo a la circulación sistémica, el cual representa alrededor de 0.3, 0.6, 1.2, 1.8 y 2.4 mg por día, respectivamente.

Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de DUROGESIC® debe estar basada en el uso actual de opioides del paciente. Se recomienda que DUROGESIC® se use en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerarse son la condición general actual y el estado médico del paciente, incluyendo el tamaño del cuerpo, la edad y el grado de debilitamiento, así como el grado de tolerancia a los opioides.

Posología – Adultos

Pacientes con tolerancia a los opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a los opioides desde los opioides orales o parenterales a DUROGESIC® consulte la Conversión de potencia equianalgésica a continuación. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 o de 25 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos complementarios.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides

La experiencia clínica con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides es limitada. En la circunstancia en la cual se considere apropiada la terapia con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) para obtener una dosis equianalgésica relativa a DUROGESIC® con una velocidad de liberación de 12 mcg/h. Los pacientes luego pueden pasar a DUROGESIC® 12 mcg/h. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y los requerimientos analgésicos complementarios.

Conversión de potencia equianalgésica

1. Calcular la necesidad analgésica en las 24 horas previas.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral equianalgésica usando la Tabla 1. Todas las dosis intramusculares (IM) y orales de este cuadro se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM en efecto analgésico.
3. Para derivar la dosis de DUROGESIC® correspondiente a la dosis de 24 horas de morfina equianalgésica calculada, usar la conversión de la dosis de la Tabla 2 o la

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conversión de la dosis de la tabla 3 según se indica a continuación.

a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen una necesidad de rotación o conversión desde otro régimen con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).

b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen estable y bien tolerado con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente).

Tabla 1: Conversión de potencia equianalgésica

Nombre del fármaco	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	ORAL
morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)**
hidromorfona	1.5	7.5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (rectal)
diamorfina	5	60
petidina	75	-
codeína	130	200
buprenorfina	0.4	0.8 (sub-lingual)
tramadol	100	120

* Basada en estudios de dosis única en los que se comparó una dosis IM de cada fármaco mencionado con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son aquellas recomendadas cuando se cambia desde una vía parenteral a una oral.

** La potencia oral/IM para la morfina está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado de Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 y McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis recomendada de inicio de DUROGESIC® basado en la dosis oral diaria de morfina¹

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
< 90	12
90-134 (para adultos)	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

¹ En estudios clínicos esos rangos de dosis oral diaria de morfina fueron usados como una base para la conversión a DUROGESIC[®]

Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC[®] basada en la dosis oral diaria de morfina (para pacientes con terapia estable y bien tolerada a los opioides)

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC [®] (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

No se puede realizar la evaluación inicial del máximo efecto analgésico de DUROGESIC[®] antes de que el parche sea utilizado durante 24 horas. Este retraso se debe al incremento gradual de la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas siguientes a la aplicación inicial del parche.

Por lo tanto, la terapia analgésica previa se debe eliminar gradualmente después de la aplicación inicial de la dosis hasta que obtener la eficacia analgésica con DUROGESIC[®].

Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento

General

- Reemplazar el parche cada 72 horas.
- Si es necesario reemplazar el parche (por ejemplo, el parche se cae) antes de las 72 horas, aplicar un parche de la misma concentración en un sitio diferente de la piel. Esto puede conllevar al incremento de las concentraciones séricas, por lo tanto, monitorear de cerca al paciente.
- Se puede utilizar más de un parche de DUROGESIC[®] para dosis mayores a 100 mcg/hora.
- En cualquier momento durante el tratamiento, un paciente puede requerir dosis complementarias periódicas de un analgésico de acción corta contra el dolor "irruptivo". Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando las dosis de DUROGESIC[®] exceda los 300 mcg/h.

Primera aplicación del parche



Si la analgesia no es suficiente durante la primera aplicación:

- Reemplazar el parche de DUROGESIC® con un parche de la misma dosis después de 48 horas
o
- Incrementar la dosis cuando se aplique un nuevo parche después de 72 horas

Ajuste de la dosis

- Ajustar la dosis individualmente basado en el uso diario promedio de analgésicos complementarios hasta lograr un balance entre la eficacia y tolerabilidad del analgésico.
- Está disponible la concentración de 12 mcg/h para ajustar dosis. El ajuste de la dosis normalmente es en incrementos de 12 mcg/h o 25 mcg/h, aunque se deben tener en cuenta los requisitos del analgésico complementario (morfina oral 45/90 mg/día \approx 12/25 mcg/h de DUROGESIC®) y el estado de dolor del paciente.
- Después de un incremento de dosis, pueden pasar hasta 6 días para que el paciente alcance un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un incremento de dosis, los pacientes deben usar el parche de mayor dosis en dos aplicaciones cada 72 horas antes de incrementar más la dosis.

Terapia de mantenimiento

- Los principios descritos anteriormente en la sección General son aplicables durante la terapia de mantenimiento.

Posología - Población pediátrica

DUROGESIC® sólo debe ser administrado a pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con tolerancia a los opioides que ya estén recibiendo al menos equivalente a 30 mg de morfina oral por día. Para pasar a los pacientes pediátricos desde opioides orales o parenterales a DUROGESIC®, consultar la Conversión de potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral de morfina diaria (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de DUROGESIC® recomendada basada en la dosis oral de morfina diaria

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h) ¹
30-44	12
45-134	25

¹ La conversión a dosis de DUROGESIC® mayores a 25 mcg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

Discontinuación de DUROGESIC®

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC®, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, iniciando a una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar DUROGESIC®, toma 20 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia con opioides debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia. Hubo reportes de que la discontinuación rápida de los analgésicos opioides, en quienes dependen físicamente de los opioides, causaron síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolable.

Los síntomas de abstinencia a los opioides son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis. La tabla 1, tabla 2 y tabla 3 no deben de ser usadas para



convertir desde DUROGESIC® a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

Dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

DUROGESIC® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

No cortar los parches de DUROGESIC®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de DUROGESIC® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de DUROGESIC® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos. Se recomienda usar DUROGESIC® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides.

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de DUROGESIC®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de DUROGESIC®. Los fármacos activos del sistema nervioso central (SNC) pueden aumentar la depresión respiratoria.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como síndromes de apnea del sueño (incluyendo apnea central del sueño [CSA, por sus siglas en inglés]) e hipoxia (incluyendo hipoxia relacionada con el sueño). El uso de opioides incrementa el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. Evaluar a los pacientes de forma continuada para identificar la aparición de una nueva apnea del sueño o un empeoramiento de una apnea del sueño existente. En estos pacientes, considerar la reducción o suspender el tratamiento con opioides, si corresponde, utilizando las mejores prácticas para la reducción de los opioides.

Enfermedad pulmonar crónica

DUROGESIC® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave). No discontinuar abruptamente DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de los opioides. Hubo reportes que la reducción rápida de DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de opioides puede causar síntomas de abstinencia grave y dolor incontrolable.

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de DUROGESIC® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

DUROGESIC® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y se debe reducir la dosis si es necesario

Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha



evaluado en esta población de pacientes

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de DUROGESIC® debe ser ajustada si es necesario.

Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de DUROGESIC® aumentó los valores medios de AUC de fentanilo en un 120% y los valores medios de $C_{máx}$ en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de DUROGESIC® a fuentes externas directas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

Síndrome de la serotonina

Se advierte tener precaución cuando se co-administra DUROGESIC® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (IRSN) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo Inhibidores de la Monoamino Oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser discontinuado.

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones con inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de DUROGESIC® con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del CYP3A4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca. Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo DUROGESIC® e inhibidores del CYP3A4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de DUROGESIC® con depresores del SNC, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de SNC, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de DUROGESIC® con un depresor de SNC, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche

Uso en pacientes ancianos

Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario

Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser suspendido.

Uso en niños

DUROGESIC® no se estudió en niños menores de 2 años de edad. DUROGESIC® solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o mayores con tolerancia a los opioides.

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de DUROGESIC® y monitorear de cerca la adherencia del parche.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de fentanilo basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con fentanilo no puede establecerse de forma fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.



Datos de estudios clínicos

La seguridad de DUROGESIC® fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (FEN-EMA-1) de DUROGESIC®. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC® y proporcionaron datos de seguridad. Este estudio examinó pacientes mayores de 40 años de edad con dolor severo inducido por osteoartritis de cadera o rodilla y que requerían y esperaban por el reemplazo de la articulación. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con DUROGESIC® ajustando hasta el control adecuado del dolor iniciando desde 25 mcg/h hasta una dosis máxima de 100 mcg/h en incrementos de 25 mcg/h. Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC® y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Anorexia	4.6	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10.2	6.5
Depresión	1.4	0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	19.0	2.5
Mareo	10.2	4.0
Trastornos del oído y el laberinto		
Vértigo	2.3	0.5
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	3.7	1.0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	40.7	16.5
Vómitos	25.9	2.5
Estreñimiento	8.8	1.0
Dolor abdominal superior	2.8	1.5
Boca seca	2.3	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6.5	1.0
Prurito	3.2	2.0
Erupción	1.9	1.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	4.2	1.5
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	6.5	3.0
Sensación de frío	6.5	2.0
Malestar	3.7	0.5
Astenia	2.3	0
Edema periférico	1.4	1.0



Las reacciones adversas no reportadas en la Tabla 5 que fueron reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC[®] (N=1854) en 11 estudios clínicos de DUROGESIC[®] usado para el tratamiento del dolor crónico maligno o no maligno (que incluye el estudio FEN-EMA-1) se muestran en la Tabla 6. Todos los sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC[®] y proporcionaron datos de seguridad.

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC[®] en 11 estudios clínicos de DUROGESIC[®]

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	por DUROGESIC [®] % (N=1854)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	1.0
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	2.5
Estado de confusión	1.7
Alucinaciones	1.2
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	11.8
Temblor	2.6
Parestesia	1.8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.6
Dolor abdominal	2.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritema	1.2
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	1.4

Las reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC[®] (N=1854) en el conjunto de datos del estudio clínico descrito anteriormente se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de los sujetos tratados con DUROGESIC[®] en 11 estudios clínicos de DUROGESIC[®]

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa
Trastornos psiquiátricos
Desorientación
Estado de ánimo eufórico
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Trastornos oculares
Miosis
Trastornos cardíacos
Cianosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales
Subíleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Dermatitis

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis alérgica
Dermatitis de contacto
Eczema
Trastorno de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Contracciones musculares
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas
Disfunción eréctil
Disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Dermatitis en el sitio de aplicación
Eczema en el sitio de aplicación
Hipersensibilidad en el sitio de aplicación
Reacción en el sitio de aplicación
Síndrome de abstinencia del fármaco
Enfermedad similar a la influenza

Todas las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® (2-18 años; N=289) de 3 estudios clínicos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® en 3 estudios clínicos de DUROGESIC

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=289)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	3.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Anorexia	3.8
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	5.5
Ansiedad	3.8
Depresión	2.1
Alucinaciones	1.7
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	16.3
Somnolencia	5.2
Mareo	2.1
Temblor	2.1
Hipoestesia	1.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Depresión respiratoria	1.0
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	33.9
Náuseas	23.5
Estreñimiento	13.5
Diarrea	12.8
Dolor abdominal	8.7
Dolor abdominal superior	3.8
Boca seca	2.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	12.8

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción	5.9
Hiperhidrosis	3.5
Eritema	3.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Espasmos musculares	1.7
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	3.1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Edema periférico	4.5
Fatiga	2.1
Reacción en el sitio de aplicación	1.4
Astenia	1.4

Datos de Post-comercialización

Las reacciones adversas de reportes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial, incluyendo todas las indicaciones con DUROGESIC® que cumplieron con el criterio límite se incluyen en la Tabla 9. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común	≥1/10
Común	≥1/100 y <1/10
Poco común	≥1/1000 y <1/100
Raro	≥1/10000 y <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan las tasas de reporte para las reacciones adversas de reportes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 9: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DUROGESIC® por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión gran mal), amnesia, depresión del nivel de conciencia, pérdida de conciencia, síndrome de apnea del sueño.
Trastornos oculares	
Muy raro	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Taquicardia, bradicardia

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	
Muy raro	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Dificultad respiratoria, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea, hipoxia.
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Ileo, dispepsia
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Muy raro	Deficiencia de andrógenos
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Muy raro	Sensación de cambio de la temperatura corporal, pirexia, erosión en el lugar de la aplicación, úlcera en el lugar de la aplicación.

Como ocurre con otros analgésicos opioides, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de DUROGESIC®.

Síntomas de abstinencia a opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) son posibles en algunos pacientes después de la conversión de su analgésico opioide previo a DUROGESIC® o si se suspende repentinamente la terapia. Hubo reportes muy raros de recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC® en forma crónica durante el embarazo

Nuevas interacciones

Interacciones

Basado en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, fentanilo exhibe un potencial para las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los diferentes tipos de interacciones, recomendaciones generales asociadas y listas de ejemplos se detallan a continuación. Estas listas de ejemplos no son exhaustivas y, por lo tanto, se recomienda consultar la información para prescribir de cada fármaco que se coadministra con fentanilo para información relacionada con las vías de interacción, posibles riesgos y acciones específicas a ser consideradas con respecto a la coadministración.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	
Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante con DUROGESIC® puede incrementar de forma desproporcionada los efectos depresores del SNC. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de depresores del SNC, incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales y DUROGESIC®. El uso concomitante de cualquiera de



	estos fármacos con DUROGESIC® requiere monitoreo cercano y observación.
Ejemplos	Otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiacepinas y otros sedantes/ hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares esqueléticos, antihistamínicos sedantes, y alcohol y algunas drogas ilegales.
Inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO)	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Se han reportado interacciones severas e impredecibles con IMAO, que involucran la potenciación de los efectos del opioide o la potenciación de los efectos serotoninérgicos.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de IMAOs y DUROGESIC®. No se recomienda el uso de DUROGESIC® en pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días después de la discontinuación del tratamiento con IMAOs.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina y linezolida
Fármacos serotoninérgicos	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico puede incrementar el riesgo del síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal.
Intervención	Utilizar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al ajustar la dosis
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRNS), antidepresivos tricíclicos (ATc), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT ₃ , y fármacos que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y algunos relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	
Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	
Mecanismo	Inhibición del metabolismo de fentanilo, ya que fentanilo es metabolizado principalmente por el CYP3A4.
Impacto clínico	El uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor del CYP3A4 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han reportado casos de depresión respiratoria grave después de la coadministración de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluyendo un caso fatal después de la coadministración con un inhibidor moderado del CYP3A4.



	<p>Se desconoce el grado de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración a largo plazo de fentanilo transdérmico, pero puede ser mayor que con la administración intravenosa a corto plazo. Después de la coadministración de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con la administración intravenosa a corto plazo de fentanilo, las disminuciones de la depuración de fentanilo generalmente fueron $\leq 25\%$, sin embargo, con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), la depuración de fentanilo disminuyó en promedio 67 %.</p>
Intervención	<p>No se recomienda el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y DUROGESIC[®], a menos de que los beneficios superen el alto riesgo de los efectos adversos.</p> <p>Por lo general, un paciente debe esperar por lo menos 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®], ya que la duración de la inhibición varía. La información del producto del inhibidor del CYP3A4 debe consultarse para la vida media de la sustancia activa y la duración del efecto inhibitor antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC[®].</p> <p>Un paciente tratado con DUROGESIC[®] debe esperar por lo menos 1 semana después de retirar el último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de DUROGESIC[®] con un inhibidor del CYP3A4, se necesita monitorear de cerca los signos o síntomas de los efectos terapéuticos incrementados o prolongados y los efectos adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y la dosificación de DUROGESIC[®] debe reducirse o suspenderse como se considere necesario.</p>
Ejemplos	<p>Amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamilo y voriconazol.</p>
Inductores del CYP3A4	
Mecanismo	<p>Inducción del metabolismo de fentanilo, ya que el fentanilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4.</p>
Impacto clínico	<p>El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico.</p> <p>Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y esto puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave.</p>
Intervención	<p>Puede requerirse un ajuste de la dosis de DUROGESIC[®]. Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, se debe realizar un monitoreo cuidadoso y un ajuste de la dosis si es necesario.</p>



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

3.1.9.6 DIPROSONE® CREMA

Expediente : 20070410
Radicado : 20191213101
Fecha : 29/10/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 g contiene 0.05 g de Betametasona

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 082017

Nueva dosificación

Dosis y administración

Para uso dermatológico únicamente

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Aplicar una capa delgada de DIPROSONE® Crema en las áreas afectadas una o dos veces al día. Hasta por 2 semanas seguidas, o hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Dermatitis atópica (eccema)

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betametasona abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes:

Pacientes que recidivan con frecuencia: una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticosteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

DIPROSONE® Crema está contraindicado en esos pacientes con hipersensibilidad al medicamento, otros corticosteroides o cualquier componente del producto. Lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Reacciones vacunales cutáneas en área a tratar.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias/precauciones

Utilizar con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

Los glucocorticoides como Betametasona no deben aplicarse en áreas extensas de piel.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión suprarrenal en el niño incluyen unos niveles plasmáticos de cortisol bajos y la ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticosteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides. Se puede presentar glucosuria.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- potencia y fórmula del esteroide tópico
- duración de la exposición
- aplicación en un área de superficie extensa
- uso en áreas de piel ocluidas [ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo)]
- aumento de la hidratación del estrato córneo
- uso en áreas de piel delgada como la cara



- uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Se debe supervisar cuidadosamente el paciente con psoriasis, existe riesgo de rebote, tolerancia, psoriasis pustular generalizada, toxicidad local o sistémica causadas por la alteración en la función de las barreras de la piel.

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio. El uso en zona de la cara es más susceptible de cambios atróficos.

La exposición repetida en ojos puede causar catarata y glaucoma. Se debe evitar aplicar en ojos.

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

El uso en úlceras crónicas puede asociarse con mayor ocurrencia en reacciones locales de hipersensibilidad y mayor riesgo de infección local.

La falla en el efecto puede indicar dermatitis alérgica de contacto, por lo que se debe suspender.

Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado.

Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor, no fumar. No deje a la luz solar directa.

Fertilidad: no hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad.

General: La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir la supresión reversible del eje HHA con el potencial de insuficiencia glucocorticosteroide después del retiro del tratamiento. Las manifestaciones del síndrome de Cushing también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistémica de los corticosteroides tópicos mientras se encuentran en tratamiento. Los pacientes que reciben una dosis grande de un esteroide tópico potente aplicado a un área de superficie amplia se deben evaluar periódicamente para evidencia de la supresión del eje HHA. Si se observa la supresión del eje HHA, se debe tratar de retirar el medicamento, reducir la frecuencia de aplicación, o substituir por un corticosteroide menos potente.



La recuperación de la función del eje HHA es generalmente rápida y completa luego de la discontinuación del medicamento. Rara vez se pueden presentar signos y síntomas de retiro del esteroide, que requieren corticosteroides sistémicos complementarios.

Cualquiera de los efectos secundarios que se reportan después del uso sistémico de los corticosteroides, incluyendo la supresión adrenal, también pueden ocurrir con los corticosteroides tópicos, especialmente en infantes y niños.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos aumentará si el tratamiento se aplica a zonas extensas o si se recurre a apósitos oclusivos. Deben adoptarse precauciones en estas circunstancias o cuando exista la posibilidad de uso prolongado, particularmente en lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a sus mayores relaciones de superficie de piel a masa corporal.

Si se desarrolla irritación, el tratamiento se debe discontinuar e instaurar terapia apropiada.

En presencia de infecciones dermatológicas, se puede instaurar el uso apropiado de un agente antimicótico o antibacteriano. Si no ocurre una respuesta favorable rápidamente, el corticosteroide se debe discontinuar hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.

DIPROSONE® no es para uso oftálmico.

Se puede informar una alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en Inglés) que se han informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Embarazo:

Categoría C. La seguridad de uso de betametasona durante el embarazo no ha sido establecida. Los estudios realizados en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad para la reproducción. No existen estudios adecuados y bien controlados del potencial teratogénico de corticosteroides aplicados tópicamente en mujeres embarazadas. Por lo tanto, los esteroides tópicos no se deben utilizar durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos.

Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados en las mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se debe evitar el uso durante la lactancia. No se debe utilizar en el tratamiento de las mamas, para evitar la ingestión accidental por el niño. Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides resultaría en una suficiente absorción sistémica para producir cantidades detectables en la leche materna. Los corticosteroides administrados sistémicamente se secretan en la leche materna en cantidades que probablemente no tengan un efecto nocivo en el infante. No obstante, se debe tomar la decisión de si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.



Uso Pediátrico:

Los pacientes pediátricos son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticosteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betametasona, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a la supresión del eje HHA inducido por corticosteroides tópicos y a los efectos exógenos del corticosteroide que los pacientes adultos por una mayor absorción debida a una mayor relación de área de superficie de la piel con el peso corporal. La supresión del eje HHA, el síndrome de Cushing y la hipertensión intracraneal se han reportado en pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión adrenal en pacientes pediátricos incluyen retardo en el crecimiento lineal, aumento de peso retardado, bajos niveles de cortisol plasmático y una ausencia de respuesta a la estimulación ACTH. Las manifestaciones de la hipertensión intracraneal incluyen una fontanela abultada, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Paciente geriátrico:

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia renal / hepática:

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han reportado con el uso de DIPROSONE® e incluyen: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, y dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria.

También se han informado reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, con el uso de corticosteroides tópicos.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Trastornos endocrinos:

Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raras: hiperglucemia, glucosuria trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.

Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel

Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias. Alopecia, hipertrichosis. Micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

Nuevas interacciones

Interacciones

No se conocen interacciones. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión 082017**

Nueva dosificación

Dosis y administración

Para uso dermatológico únicamente

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Aplicar una capa delgada de DIPROSONE® Crema en las áreas afectadas una o dos veces al día. Hasta por 2 semanas seguidas, o hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betametasona abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes:

Pacientes que recidivan con frecuencia: una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

DIPROSONE® Crema está contraindicado en esos pacientes con hipersensibilidad al medicamento, otros corticosteroides o cualquier componente del producto. Lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Reacciones vacunales cutáneas en área a tratar.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias/precauciones

Utilizar con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

Los glucocorticoides como Betametasona no deben aplicarse en áreas extensas de piel.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión suprarrenal en el niño incluyen unos niveles plasmáticos de cortisol bajos y la ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides. Se puede presentar glucosuria.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- potencia y fórmula del esteroide tópico
- duración de la exposición

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- aplicación en un área de superficie extensa
- uso en áreas de piel ocluidas [ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo)]
- aumento de la hidratación del estrato córneo
- uso en áreas de piel delgada como la cara
- uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Se debe supervisar cuidadosamente el paciente con psoriasis, existe riesgo de rebote, tolerancia, psoriasis pustular generalizada, toxicidad local o sistémica causadas por la alteración en la función de las barreras de la piel.

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio. El uso en zona de la cara es más susceptible de cambios atróficos.

La exposición repetida en ojos puede causar catarata y glaucoma. Se debe evitar aplicar en ojos.

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

El uso en úlceras crónicas puede asociarse con mayor ocurrencia en reacciones locales de hipersensibilidad y mayor riesgo de infección local.

La falla en el efecto puede indicar dermatitis alérgica de contacto, por lo que se debe suspender.

Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado.

Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor, no fumar. No deje a la luz solar directa.

Fertilidad: no hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad.

General: La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir la supresión reversible del eje HHA con el potencial de insuficiencia glucocorticosteroide después del retiro del tratamiento. Las manifestaciones del síndrome de Cushing también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistémica de los corticosteroides tópicos mientras se encuentran en tratamiento. Los pacientes que reciben una dosis grande de un esteroide tópico potente aplicado a un área de



superficie amplia se deben evaluar periódicamente para evidencia de la supresión del eje HHA. Si se observa la supresión del eje HHA, se debe tratar de retirar el medicamento, reducir la frecuencia de aplicación, o substituir por un corticosteroide menos potente.

La recuperación de la función del eje HHA es generalmente rápida y completa luego de la discontinuación del medicamento. Rara vez se pueden presentar signos y síntomas de retiro del esteroide, que requieren corticosteroides sistémicos complementarios.

Cualquiera de los efectos secundarios que se reportan después del uso sistémico de los corticosteroides, incluyendo la supresión adrenal, también pueden ocurrir con los corticosteroides tópicos, especialmente en infantes y niños.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos aumentará si el tratamiento se aplica a zonas extensas o si se recurre a apósitos oclusivos. Deben adoptarse precauciones en estas circunstancias o cuando exista la posibilidad de uso prolongado, particularmente en lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a sus mayores relaciones de superficie de piel a masa corporal.

Si se desarrolla irritación, el tratamiento se debe discontinuar e instaurar terapia apropiada.

En presencia de infecciones dermatológicas, se puede instaurar el uso apropiado de un agente antimicótico o antibacteriano. Si no ocurre una respuesta favorable rápidamente, el corticosteroide se debe discontinuar hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.

DIPROSONE® no es para uso oftálmico.

Se puede informar una alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en Inglés) que se han informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Embarazo:

Categoría C. La seguridad de uso de betametasona durante el embarazo no ha sido establecida. Los estudios realizados en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad para la reproducción. No existen estudios adecuados y bien controlados del potencial teratogénico de corticosteroides aplicados tópicamente en mujeres embarazadas. Por lo tanto, los esteroides tópicos no se deben utilizar durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos.

Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados en las mujeres embarazadas.

Lactancia:



Se debe evitar el uso durante la lactancia. No se debe utilizar en el tratamiento de las mamas, para evitar la ingestión accidental por el niño. Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides resultaría en una suficiente absorción sistémica para producir cantidades detectables en la leche materna. Los corticosteroides administrados sistémicamente se secretan en la leche materna en cantidades que probablemente no tengan un efecto nocivo en el infante. No obstante, se debe tomar la decisión de si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico:

Los pacientes pediátricos son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betametasona, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a la supresión del eje HHA inducido por corticosteroides tópicos y a los efectos exógenos del corticosteroide que los pacientes adultos por una mayor absorción debida a una mayor relación de área de superficie de la piel con el peso corporal. La supresión del eje HHA, el síndrome de Cushing y la hipertensión intracraneal se han reportado en pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión adrenal en pacientes pediátricos incluyen retardo en el crecimiento lineal, aumento de peso retardado, bajos niveles de cortisol plasmático y una ausencia de respuesta a la estimulación ACTH. Las manifestaciones de la hipertensión intracraneal incluyen una fontanela abultada, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Paciente geriátrico:

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia renal / hepática:

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han reportado con el uso de DIPROSONE® e incluyen: Ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, y dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria.

También se han informado reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, con el uso de corticosteroides tópicos.



Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Trastornos endocrinos:

Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hiperglucemia, glucosuria trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.

Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel

Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias. Alopecia, hipertrichosis. Micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

Nuevas interacciones

Interacciones

No se conocen interacciones. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

3.1.9.7 DACOGEN®

Expediente : 19991325
Radicado : 20191217306
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Decitabina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (smd) de riesgo intermedio-1 y 2 y de alto riesgo, no candidatos a trasplante de médula ósea o a quimioterapia intensiva. Tratamiento de pacientes adultos de 65 y más años con leucemia mieloide aguda (lma) de novo o secundaria quienes no son candidatos para quimioterapia de inducción estándar de reciente diagnóstico, de acuerdo con la clasificación de la oms.

Contraindicaciones:



Conocida hipersensibilidad a la decitabine o alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Nuevas precauciones y advertencias

Mielosupresión

La mielosupresión y complicaciones de mielosupresión, incluyen infecciones y sangrado que se presentan en pacientes con smd o lma se pueden exacerbar con el tratamiento. La mielosupresión causada por dacogen® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En la presencia de mielosupresión o sus complicaciones, el tratamiento con dacogen® se debe interrumpir, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: posología y método de administración y efectos indeseables.

Disfunción hepática

No se ha establecido el uso de dacogen® en pacientes con deterioro de la función hepática. Se deberá tener precaución con la administración de dacogen® a los pacientes que tienen deterioro de la función hepática y se deberá ejercer una estrecha vigilancia.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de dacogen en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener cuidado en la administración de dacogen a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [crcl] <30 ml/min) y estos pacientes se deben monitorear de cerca.

Enfermedad cardíaca

Pacientes con historia de falla cardíaca severa congestiva o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de dacogen® en estos pacientes no han sido establecidas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la epi. Si se confirma la epi, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Se deberá insistir a las mujeres con posibilidades de concebir que usen efectivas medidas anticonceptivas y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con dacogen®. Se desconoce el periodo después de tratamiento con dacogen® donde es seguro quedar embarazada no hay datos adecuados sobre el uso de dacogen® en mujeres embarazadas. Estudios han mostrado que la decitabina es teratogénica en ratas y ratones. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Basados en resultados de estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, dacogen® no debe ser usado durante el embarazo. Dacogen® está contraindicado en el embarazo.

Uso en hombres: se deberá advertir a los varones que no conciban mientras que reciben el dacogen®, y después de 3 meses de la terminación del tratamiento.

Fertilidad

Se debe advertir a pacientes mujeres con potencial para dar a luz que busquen una consulta respecto a la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con dacogen®. A causa de la posibilidad de infertilidad como consecuencia de la terapia con dacogen®, los varones deben ser aconsejados de consultar sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso durante la lactancia

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. El dacogen® está contraindicado durante la lactancia; por eso, si se necesita el tratamiento con dacogen®, se deberá suspender la lactancia.

Efectos sobre la habilidad para conducir

No se han realizado estudios de los efectos sobre la habilidad para conducir o usar máquinas con dacogen®. Los pacientes deben ser advertidos que ellos pueden experimentar efectos indeseables, como anemia, durante el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se conduzca un carro u opere una máquina.

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 interacciones
- Inserto Versión 18 de Junio 2019
- Información para Prescribir Versión 18 de Junio 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

DACOGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Posología

Existen 2 regímenes recomendados para la administración de DACOGEN®. Un régimen de dosificación de 5 días para el tratamiento de LMA y un régimen de dosificación de 3 o 5 días para el tratamiento de SMD. Con cualquiera de los regímenes, se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, puede tomar más de 4 ciclos para obtener una respuesta. En el estudio de fase 3 de LMA, la mediana del tiempo hasta la respuesta [remisión completa (RC) o RC recuperación incompleta de plaquetas (RCp)] fue 4.3 meses. En SMD, la mediana del tiempo hasta la respuesta (RC+RP) en los estudios de fase 2 de SMD con el régimen de dosificación de 5 días fue 3.5 ciclos. En el estudio de fase 3 de SMD con el régimen de dosificación de 3 días, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3 ciclos. El tratamiento se puede continuar tanto tiempo como el paciente muestre respuesta, continúe beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos), no han regresado a los niveles previos al tratamiento o si ocurre progresión de la enfermedad (los recuentos de blastocitos periféricos se incrementan o los recuentos de blastocitos en la médula ósea empeoran), se puede considerar que el paciente no es un respondedor y se debe considerar opciones terapéuticas alternativas a DACOGEN®.

La pre-medicación para la prevención de náuseas y vómito no es recomendada rutinariamente, pero puede ser administrada si se requiere

Régimen de tratamiento en leucemia mieloide aguda

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m² de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa por 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder los 20 mg/ m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, se debe reanudar el tratamiento lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

Régimen de tratamiento en síndromes mielodisplásicos

Régimen de tratamiento de dosificación de 3 días en SMD

En un ciclo único de tratamiento, DACOGEN® se administra por 3 días consecutivos a una dosis fija de 15 mg/m² de área de superficie corporal durante un periodo de 3 horas cada 8 horas (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se repite aproximadamente cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis diaria total no debe exceder 45 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 135 mg/m². Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible.

Régimen de tratamiento de dosificación de 5 días en SMD

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m² de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa durante 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m². El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

Manejo de la mielosupresión y complicaciones asociadas

La mielosupresión y los eventos adversos relacionados a la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son frecuentes en los pacientes con LMA y SMD tratados y no tratados. Las complicaciones de la mielosupresión incluyen infecciones y sangrado. El tratamiento puede ser modificado en pacientes que experimentan mielosupresión y complicaciones asociadas como las descritas a continuación:

En LMA

El tratamiento se puede retrasar a discreción del médico tratante, si el paciente experimenta complicaciones asociadas con la mielosupresión, como las que se describen a continuación.

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\mu\text{L}$)
- Infección viral, bacteriana o micótica activa (es decir, que requieren anti-infecciosos intravenosos o cuidados de soporte minucioso)
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas $< 25000/\mu\text{L}$ o cualquier hemorragia del sistema nervioso central)

El tratamiento con DACOGEN® se puede reanudar una vez que estas condiciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (terapia anti-infecciosa, transfusiones o factores de crecimiento). No se recomienda la reducción de la dosis.

En SMD



Régimen de dosificación de 5 días

No se recomienda la reducción de la dosis en este entorno clínico para optimizar el beneficio para el paciente, la dosis se debe retrasar de la siguiente manera:

Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento, las citopenias de grado 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión de la SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de $500/\mu\text{L}$. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas $< 25000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

Modificaciones del régimen de dosificación después del ciclo 3

Se debe retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento:

- Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones que no se resuelven con terapia anti-infecciosa adecuada, hemorragia que no se resuelve con tratamiento adecuado).
- Mielosupresión prolongada definida como una médula ósea hipocelular (celularidad de 5% o menos) sin evidencia de progresión de la enfermedad durante 6 semanas o más después del inicio de un curso de terapia.

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos $> 1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $> 50000/\mu\text{L}$) requiere más de 8 semanas, el paciente debe discontinuar el tratamiento del fármaco y valorar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de la médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 8 semanas. En pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se puede permitir un retraso prolongado de más de 8 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Régimen de dosificación de 3 días

Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento las citopenias de grados 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo



posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de 500/ μ L. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas < 25000/ μ L), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

Modificaciones de la dosis después del ciclo 3

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos > 1000/ μ L y plaquetas > 50000/ μ L) de un ciclo de tratamiento previo con DACOGEN®, con citopenia(s) persistente(s) considerada relacionada con la administración del fármaco, requiere más de 6 semanas, entonces el siguiente ciclo de la terapia con DACOGEN® se debe retrasar y se debe reducir la dosis de acuerdo con el algoritmo que se describe a continuación. Todas las reducciones de la dosis que ocurran deben permanecer válidas durante la quimioterapia; no debe haber nueva escala de la dosis.

- Si la recuperación requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas y se debe reducir la dosis a 11 mg/m² cada 8 horas (33mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al reiniciar la terapia.
- Si la recuperación requiere más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas más y se debe reducir la dosis a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al reiniciar la terapia, luego mantenerla en los ciclos subsiguientes según indicación clínica.
- Si la recuperación toma más de 10 semanas – El paciente debe discontinuar el tratamiento con el fármaco y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 10 semanas. Sin embargo, los pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se puede permitir un retraso prolongado de más de 10 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con SMD.

No se recomienda el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA ya que DACOGEN® no demostró ser efectivo en esta población de pacientes

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La necesidad para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática no se ha evaluado. Si ocurre empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

Insuficiencia renal



No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los datos de estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron la necesidad de ajustar la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estos estudios

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la decitabina o alguno de los excipientes
- Embarazo y Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Mielosupresión

La mielosupresión y las complicaciones de mielosupresión, incluyendo infecciones y sangrado que ocurren en pacientes con SMD o LMA se pueden exacerbar con el tratamiento con DACOGEN®. La mielosupresión causada por DACOGEN® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se debe interrumpir el tratamiento con DACOGEN®, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: Posología y administración y Reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución con la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes que desarrollan signos o síntomas de insuficiencia hepática. Se debe monitorizar de cerca a los pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución en la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina [CrCl] <30 mL/min) y se debe monitorizar de cerca a estos pacientes.

Enfermedad cardíaca

Pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de DACOGEN® en estos pacientes no se ha establecido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Nuevas reacciones adversas



Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente estar relacionados con el uso de DACOGEN® en base a la evaluación completa de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer una relación causal con DACOGEN® de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más importantes y frecuentes que ocurrieron en los regímenes de 5 días y de 3 días son la mielosupresión y aquellas que ocurrieron como consecuencia de la mielosupresión.

Reacciones adversas

La seguridad de DACOGEN® se evaluó en 682 sujetos en estudios clínicos de LMA y SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 y ID03-0180). En estos estudios clínicos DACOGEN® se administró con el régimen de dosificación de 5 días o 3 días. Reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos son resumidas más adelante en la Tabla 1. Las reacciones adversas están descritas por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son definidas a continuación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas con DACOGEN®

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacción adversa	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3-4 ^a (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Neumonía *	20	17
		Infección del tracto urinario*	10	4
		Otras infecciones (todas virales, bacterianas, y fúngicas)	62	35

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		incluyendo mortales)* ^b		
	Frecue nte	Shock séptico*	3	2
		Sepsis*	8	7
		Sinusitis	5	1
Trastorno s sanguíneo s y linfáticos	Muy frecuen te	Neutropen ia febril*	29	27
		Neutropen ia*	32	30
		Trombocit o-penia ^{c*}	35	33
		Anemia	33	20
		Leucopeni a	14	12
	Frecue nte	Pancitope nia*	1	1
Trastorno s del sistema inmune	Frecue nte	Hipersensib ilidad incluyendo reacción anafiláctica ^d	4	<1
Trastorno s del sistema nervioso	Muy frecuen te	Dolor de cabeza	20	1
Trastorno s respirator ios, torácicos y mediastín icos	Muy frecuen te	Epistaxis	15	2
	Descono cida	Enfermed ad pulmonar intersticial	-	-
Trastorno s gastroint estinales	Muy frecuen te	Diarrea	31	2
		Vomitos	19	1
		Estomatiti s	10	2
		Náuseas	38	1

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Muy frecuente	Pirexia	40	6

a Peor grado según el criterio terminológico comunes para eventos adversos del National Cancer Institute

b Excluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario, sepsis, shock séptico y sinusitis

c Incluyendo hemorragia asociada con trombocitopenia, incluyendo casos mortales

d Incluyendo los términos preferidos hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye eventos con un resultado mortal

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas reportadas más frecuentemente asociadas con el tratamiento con DACOGEN® incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Reacciones adversas graves relacionadas con infección, como shock séptico, sepsis y neumonía fueron reportados en pacientes que recibieron DACOGEN®.

Reacciones adversas graves relacionada con hemorragia, como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el caso de trombocitopenia grave, fueron reportadas en pacientes tratados que recibieron DACOGEN®.

Las reacciones adversas hematológicas deben ser manejadas mediante monitorización de rutina de los recuentos sanguíneos completos y tratamientos de soporte según sea necesario. Los tratamientos de soporte incluyen, administración de antibióticos profilácticos y/o soporte con factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) por neutropenia y transfusiones por anemia o trombocitopenia de acuerdo con las guías institucionales. Para situaciones donde la administración de decitabina debe retrasarse, ver sección Posología y Administración.

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiflitis durante el tratamiento con decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos



Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina.

Información posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raro	$< 1/1000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con DACOGEN®

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de reportes espontáneos	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con DACOGEN®
Trastornos cardiacos		
Cardiomiopatía (incluyendo fracción de eyección reducida)	Muy raro	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal	Muy raro	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	Muy raro	Muy frecuente
Metabolismo y trastornos de la nutrición		
Hiperglucemia	Muy raro	Muy frecuente

Nuevas interacciones

Interacciones

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con decitabina.

Existe el potencial de una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o metabolizados por enzimas implicadas en la inactivación de decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos fármacos se combinan con DACOGEN®.

Impacto de los fármacos co-administrados con decitabina

No se esperan que interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP450 ya que el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema sino por la desaminación oxidativa.



El desplazamiento de la decitabina de su unión a las proteínas plasmáticas por fármacos co-administrados es improbable dado que la unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%) de decitabina es insignificante.

Los datos in vitro indicaron que la decitabina es un mal sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y por tanto no es propenso a interacciones con inhibidores de la P-gp.

Impacto de la decitabina sobre los fármacos co-administrados

Debido a su baja unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%), es improbable que la decitabina desplace a los fármacos co-administrados de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática máxima (C_{max}) terapéutica observada. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por la CYP y es improbable la interacción con agentes metabolizados por estas vías.

La decitabina ha demostrado ser un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp in vitro y por tanto tampoco se espera que afecte el transporte mediado por la P-gp de los fármacos co-administrados

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación interacciones**
- **Inserto Versión 18 de Junio 2019**
- **Información para Prescribir Versión 18 de Junio 2019**

Nueva dosificación

Posología y administración

DACOGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Posología

Existen 2 regímenes recomendados para la administración de DACOGEN®. Un régimen de dosificación de 5 días para el tratamiento de LMA y un regimen de dosificación de 3 o 5 días para el tratamiento de SMD. Con cualquiera de los regímenes, se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, puede tomar más de 4 ciclos para obtener una respuesta. En el estudio de fase 3 de LMA, la mediana del tiempo hasta la respuesta [remisión completa (RC) o RC recuperación incompleta de plaquetas (RCp)] fue 4.3 meses. En SMD, la mediana del tiempo hasta la respuesta (RC+RP) en los estudios de fase 2 de SMD con el regimen de dosificación de 5 días fue 3.5 ciclos. En el estudio de fase 3 de SMD con el régimen de dosificación de 3 días, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3 ciclos. El tratamiento se puede continuar tanto tiempo como el paciente muestre respuesta, continúe beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos), no han regresado a los niveles previos al tratamiento o si ocurre progresión de la enfermedad (los recuentos de

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



blastocitos periféricos se incrementan o los recuentos de blastocitos en la médula ósea empeoran), se puede considerar que el paciente no es un respondedor y se debe considerar opciones terapéuticas alternativas a DACOGEN®.

La pre-medicación para la prevención de náuseas y vómito no es recomendada rutinariamente, pero puede ser administrada si se requiere

Régimen de tratamiento en leucemia mieloide aguda

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m² de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa por 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder los 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, se debe reanudar el tratamiento lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

Régimen de tratamiento en síndromes mielodisplásicos

Régimen de tratamiento de dosificación de 3 días en SMD

En un ciclo único de tratamiento, DACOGEN® se administra por 3 días consecutivos a una dosis fija de 15 mg/m² de área de superficie corporal durante un periodo de 3 horas cada 8 horas (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se repite aproximadamente cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis diaria total no debe exceder 45 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 135 mg/m². Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible.

Régimen de tratamiento de dosificación de 5 días en SMD

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m² de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa durante 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m². El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

Manejo de la mielosupresión y complicaciones asociadas

La mielosupresión y los eventos adversos relacionados a la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son frecuentes en los pacientes con LMA y SMD tratados y no tratados. Las complicaciones de la mielosupresión incluyen infecciones y sangrado. El tratamiento puede ser modificado en pacientes que experimentan mielosupresión y complicaciones asociadas como las descritas a continuación:

En LMA

El tratamiento se puede retrasar a discreción del médico tratante, si el paciente experimenta complicaciones asociadas con la mielosupresión, como las que se describen a continuación.



- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infección viral, bacteriana o micótica activa (es decir, que requieren anti-infecciosos intravenosos o cuidados de soporte minucioso)
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas $< 25000/\mu\text{L}$ o cualquier hemorragia del sistema nervioso central)

El tratamiento con DACOGEN® se puede reanudar una vez que estas condiciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (terapia anti-infecciosa, transfusiones o factores de crecimiento). No se recomienda la reducción de la dosis.

En SMD

Régimen de dosificación de 5 días

No se recomienda la reducción de la dosis en este entorno clínico para optimizar el beneficio para el paciente, la dosis se debe retrasar de la siguiente manera:

Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento, las citopenias de grado 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión de la SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de $500/\mu\text{L}$. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas $< 25000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

Modificaciones del régimen de dosificación después del ciclo 3

Se debe retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento:

- Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones que no se resuelven con terapia anti-infecciosa adecuada, hemorragia que no se resuelve con tratamiento adecuado).
- Mielosupresión prolongada definida como una médula ósea hipocelular (celularidad de 5% o menos) sin evidencia de progresión de la enfermedad durante 6 semanas o más después del inicio de un curso de terapia.

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos $> 1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $> 50000/\mu\text{L}$) requiere más de 8 semanas, el paciente debe discontinuar el tratamiento del fármaco y valorar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de la médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 8 semanas. En pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede permitir un retraso prolongada de más de 8 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Régimen de dosificación de 3 días

Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento las citopenias de grados 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de $500/\mu\text{L}$. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas $< 25000/\mu\text{L}$), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

Modificaciones de la dosis después del ciclo 3

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos $> 1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $> 50000/\mu\text{L}$) de un ciclo de tratamiento previo con DACOGEN®, con citopenia(s) persistente(s) considerada relacionada con la administración del fármaco, requiere más de 6 semanas, entonces el siguiente ciclo de la terapia con DACOGEN® se debe retrasar y se debe reducir la dosis de acuerdo con el algoritmo que se describe a continuación. Todas las reducciones de la dosis que ocurran deben permanecer válidas durante la quimioterapia; no debe haber nueva escala de la dosis.

- Si la recuperación requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas y se debe reducir la dosis a $11 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada 8 horas ($33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$) al reiniciar la terapia.
- Si la recuperación requiere más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas más y se debe reducir la dosis a $11 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada 8 horas ($33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$) al reiniciar la terapia, luego mantenerla en los ciclos subsiguientes según indicación clínica.
- Si la recuperación toma más de 10 semanas – El paciente debe discontinuar el tratamiento con el fármaco y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 10 semanas. Sin embargo, los pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se puede permitir un retraso prolongado de más de 10 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con SMD.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA ya que DACOGEN® no demostró ser efectivo en esta población de pacientes (ver sección Estudios clínicos, Estudios clínicos en LMA)

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La necesidad para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática no se ha evaluado. Si ocurre empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los datos de estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron la necesidad de ajustar la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estos estudios

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad conocida a la decitabina o alguno de los excipientes**
- **Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Mielosupresión

La mielosupresión y las complicaciones de mielosupresión, incluyendo infecciones y sangrado que ocurren en pacientes con SMD o LMA se pueden exacerbar con el tratamiento con DACOGEN®. La mielosupresión causada por DACOGEN® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se debe interrumpir el tratamiento con DACOGEN®, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: Posología y administración y Reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución con la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes que desarrollan signos o síntomas de insuficiencia hepática. Se debe monitorizar de cerca a los pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución en la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina [CrCl] <30 mL/min) y se debe monitorizar de cerca a estos pacientes.

Enfermedad cardíaca

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de DACOGEN® en estos pacientes no se ha establecido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente estar relacionados con el uso de DACOGEN® en base a la evaluación completa de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer una relación causal con DACOGEN® de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más importantes y frecuentes que ocurrieron en los regímenes de 5 días y de 3 días son la mielosupresión y aquellas que ocurrieron como consecuencia de la mielosupresión.

Reacciones adversas

La seguridad de DACOGEN® se evaluó en 682 sujetos en estudios clínicos de LMA y SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 y ID03-0180). En estos estudios clínicos DACOGEN® se administró con el régimen de dosificación de 5 días o 3 días. Reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos son resumidas más adelante en la Tabla 1. Las reacciones adversas están descritas por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son definidas a continuación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas con DACOGEN®



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacción adversa	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3-4 ^a (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Neumonía*	20	17
		Infección del tracto urinario*	10	4
		Otras infecciones (todas virales, bacterianas, y fúngicas incluyend o mortales) ^{* b}	62	35
	Frecuente	Shock séptico*	3	2
		Sepsis*	8	7
		Sinusitis	5	1
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Muy frecuente	Neutropenia febril*	29	27
		Neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia ^{c*}	35	33
		Anemia	33	20
		Leucopenia	14	12
	Frecuente	Pancitopenia*	1	1

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica ^d	4	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	20	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	15	2
	Desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial	-	-
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	31	2
		Vómitos	19	1
		Estomatitis	10	2
		Náuseas	38	1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Muy frecuente	Pirexia	40	6

a Peor grado según el criterio terminológico comunes para eventos adversos del National Cancer Institute

b Excluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario, sepsis, shock séptico y sinusitis

c Incluyendo hemorragia asociada con trombocitopenia, incluyendo casos mortales



d Incluyendo los términos preferidos hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye eventos con un resultado mortal

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas reportadas más frecuentemente asociadas con el tratamiento con DACOGEN® incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Reacciones adversas graves relacionadas con infección, como shock séptico, sepsis y neumonía fueron reportados en pacientes que recibieron DACOGEN®.

Reacciones adversas graves relacionada con hemorragia, como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el caso de trombocitopenia grave, fueron reportadas en pacientes tratados que recibieron DACOGEN®.

Las reacciones adversas hematológicas deben ser manejadas mediante monitorización de rutina de los recuentos sanguíneos completos y tratamientos de soporte según sea necesario. Los tratamientos de soporte incluyen, administración de antibióticos profilácticos y/o soporte con factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) por neutropenia y transfusiones por anemia o trombocitopenia de acuerdo con las guías institucionales. Para situaciones donde la administración de decitabina debe retrasarse, ver sección Posología y Administración.

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiflitis durante el tratamiento con decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina.

Información posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raro	$< 1/1000$, incluyendo reportes aislados

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con DACOGEN®

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de reportes espontáneos	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con DACOGEN®
Trastornos cardíacos		
Cardiomiopatía (incluyendo fracción de eyección reducida)	Muy raro	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal	Muy raro	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	Muy raro	Muy frecuente
Metabolismo y trastornos de la nutrición		
Hiperglucemia	Muy raro	Muy frecuente

Nuevas interacciones

Interacciones

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con decitabina.

Existe el potencial de una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o metabolizados por enzimas implicadas en la inactivación de decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos fármacos se combinan con DACOGEN®.

Impacto de los fármacos co-administrados con decitabina

No se esperan que interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP450 ya que el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema sino por la desaminación oxidativa.

El desplazamiento de la decitabina de su unión a las proteínas plasmáticas por fármacos co-administrados es improbable dado que la unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%) de decitabina es insignificante.

Los datos in vitro indicaron que la decitabina es un mal sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y por tanto no es propenso a interacciones con inhibidores de la P-gp.

Impacto de la decitabina sobre los fármacos co-administrados

Debido a su baja unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%), es improbable que la decitabina desplace a los fármacos co-administrados de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática máxima (C_{max}) terapéutica observada. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por la CYP y es improbable la interacción con agentes metabolizados por estas vías.



La decitabina ha demostrado ser un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp in vitro y por tanto tampoco se espera que afecte el transporte mediado por la P-gp de los fármacos co-administrados

3.1.9.8 CIPRO ® XR 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19940812
Radicado : 20191223171
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación programada contiene 366.7 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación inmediata) + 41.7 mg de Ciprofloxacino Betaína + 302.74 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación controlada) + 464.3 mg de Ciprofloxacino Betaína

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

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 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 adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 09 del 10.May.2019
- Información para Prescribir Versión CCDS 09 del 10.May.2019

Nueva dosificación

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y método de administración

Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonofritis aguda no complicada
- Hasta 7 días para comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada de 1000 mg en diarrea bacteriana

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada.

En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas: 1 x 1000 mg una vez al día

En diarrea bacteriana: 1 x 1000 mg una vez al día

Dosis faltante

Si se omitiera una dosis, deberá tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde el mismo día. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis faltante.



Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras Fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina
- Embarazo, Lactancia y menores de 18 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) no deben recibir comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1000 mg Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (comprimidos excepto la formulación de liberación modificada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginosa ni articular relacionado con el medicamento.

El uso de comprimidos recubiertos de liberación modificada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Trastornos cardíacos

Cipro® está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro® con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro® y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro® e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®.

Miastenia grave

Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de Ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro® solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.



Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro®. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro® e implementar medidas adecuadas

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro®, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro® deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar)

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej. sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de Mycobacterium tuberculosis al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados negativos falsos en las muestras de pacientes que están actualmente tomando Cipro®.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciprofloxacino se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”

Tabla 1: Tabla de RAM

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Discitopenia (potencialmente mortal) Mielodipresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/ angioedema URA	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/ agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas autolesivas , tales como ideas/pensamientos suicidas , intento de	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva , como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
		abdominales Dispepsia Flatulencia			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominante mente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

* Estos eventos fueron reportados durante el periodo posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consulte "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):



Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, confusión y desorientación , alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodistrofia , choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

<Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto para "Superinfecciones micóticas" y "Dolor inespecífico").>

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos conteniendo cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. comprimidos de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado o bien 12 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H2.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro® aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.



Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de $C_{máx}$ y AUC del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro®

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro® y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro® en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro® y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Su administración concomitante con Cipro® puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría potencialmente aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de presentar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro®.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)



En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de Fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro® con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (international normalized ratio) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de Cipro® con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede resultar en un aumento de los valores del AUC y la $C_{máx}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el AUC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Cipro® y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro®.



Sildenafil

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg; por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro® en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante

Zolpidem

La administración concomitante de ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar la posología referente a a indicación no aprobada (Diarrea aguda), si desea realizar la modificación debe solicitar la modificación de indicaciones en el tramite correspondiente.

Así mismo la sala considera que debe mantener las contraindicaciones como figuran en el registro sanitario del producto de la referencia.

3.1.9.9 SECNIDAZOL TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 37919
Radicado : 20191092956
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tricomoniasis y amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, primer trimestre del embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP Secnidazol tabletas 500 MG VR. V.2.0 COL

Nueva dosificación

Posología

Amebiasis intestinal aguda sintomática:

Adultos: administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Niños: administrar una única dosis de 30 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 1 día.

Amebiasis intestinal aguda asintomática:

Administrar las mismas dosis diarias por 3 días.

Amebiasis extraintestinal:

Adultos: 1,5 g diarios en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Niños: 30 mg/kg/día en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Tricomoniasis:

Adultos: Administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 500 mg tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia). Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina. Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar que significa en la posología la expresión "Amebiasis intestinal aguda asintomática". Si desea incluir la indicación Amebiasis intestinal asintomática debe allegar el soporte clínico adecuado y surtir el trámite correspondiente.

3.1.9.10 ZINFORO® 600 mg

Expediente : 20039626
Radicado : 20191226881
Fecha : 11/18/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada frasco contiene Ceftarolina Fosamilo 600 mg, equivalentes a 530 mg de Ceftarolina

Forma farmacéutica: Polvo para Infusión Intravenosa



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 / Grupo Etario
- Aprobación de Inserto e IPP basada en CDSv18.0_30Sep2019_v1.0

Nueva Posología

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) sea ≤ 50 mL / min. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelo de PK. Los adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado en la Tabla 3 o en la Tabla 4. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo pueden recibir la dosis que se muestra en la tabla 3.

Para la ESRD no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en niños de 2 meses a <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Dosis en adultos y adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg con daño renal.

Adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado tanto en la tabla 3 como en la tabla 4.

Tabla 3 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a <18 años de edad con peso corporal ≥ 33 kg y con daño renal.

Aclaramiento de Creatinina ^a (mL/min)	Dosis ICPTB y NAC	Dosis ICPTB causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2 a 4 mg/L ^b
	Administrado entre 5-60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
> 30 a ≤ 50	400 mg	400 mg
≥ 15 a ≤ 30	300 mg	300 mg
ESRD, Incluyendo hemodiálisis ^c	200 mg	200 mg

^a calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault. La dosis se basa en CrCL. CrCL debe ser monitoreado de cerca y la dosis ajustada de acuerdo con la función renal cambiante.

^b Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o que se sospeche que sea causado por *S. aureus* con una CMI = 2 mg/L para ceftarolina. Basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^c Ceftarolina es hemodializable; así Zinforo® debe ser administrado después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Reacciones de hipersensibilidad.

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales.

Reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas



sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) han sido reportadas en pacientes que usan antibióticos betalactámicos.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina fosamilo. Antes de iniciar el tratamiento con Zinforo® debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha presentado previamente una reacción de hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no se le debe administrar ceftarolina fosamilo.

Si se produce una reacción alérgica grave o RACS, suspender el medicamento y tomar las medidas pertinentes.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Con casi todos los antibacterianos (incluido Zinforo®) se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa, cuya intensidad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. En consecuencia, es importante tener en cuenta este diagnóstico si los pacientes presentan diarrea durante o después de la administración de la ceftarolina. En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con Zinforo®, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs).

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede resultar positiva la prueba de antiglobulina directa (DAGT, por sus siglas en inglés). La incidencia de seroconversión en los pacientes tratados con la ceftarolina fosamilo fue del 11.2% en los cinco estudios combinados de Fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y 32.3% en un estudio de pacientes que estaban recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas).

Embarazo y Lactancia.

Embarazo.

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de la ceftarolina durante el embarazo. Los estudios en animales con la ceftarolina fosamilo no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal. Zinforo® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia.

Se desconoce si la ceftarolina se excreta en la leche materna, pero puesto que, si lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir Zinforo® si el tratamiento está claramente indicado. Se recomienda suspender la lactancia.

Propiedades farmacológicas.

Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción.

La ceftarolina es una cefalosporina eficaz contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Estudios *in vitro* mostraron que la ceftarolina ejerce su efecto bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a proteínas



fijadoras de penicilinas (PBP). La ceftarolina también es eficaz contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA por sus siglas en inglés) y cepas de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina (PNSP, por sus siglas en inglés) gracias a su alta afinidad por las PBP alteradas presentes en dichos microorganismos.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

Se ha demostrado que, al igual que con otros antimicrobianos betalactámicos, existe una correlación óptima entre la actividad antimicrobiana de la ceftarolina y el porcentaje de tiempo que su concentración es superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno durante el intervalo de administración (%T > CIM).

Mecanismos de resistencia.

La ceftarolina es inactiva contra enterobacterias que producen betalactamasas de amplio espectro de las familias TEM, SHV o CTX-M, así como serina-carbapenemasas (como KPC) y metalo-betalactamasas de clase B o de clase C (cefalosporinasas de tipo AmpC). La resistencia también puede ser mediada por impermeabilidad bacteriana o mecanismos de bomba de eflujo del medicamento. Varios de estos mecanismos pueden coexistir en la misma bacteria.

Eficacia clínica contra patógenos específicos.

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos contra los patógenos enumerados bajo cada indicación, las cuales fueron susceptibles a ceftarolina *in vitro*.

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Organismos grampositivos.

Staphylococcus aureus (incluyendo cepas meticilino-resistentes).

Streptococcus pyogenes.

Streptococcus agalactiae.

Streptococcus anginosus (que incluyen *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*).

Streptococcus dysgalactiae.

Estudio ASIA NAC

Se inscribieron un total de 771 adultos con un diagnóstico de NAC en un estudio aleatorizado, multicentrico, doble-ciego, realizado en Asia, comparando Zinforo® (600 mg administrados vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (2 g administrados vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). La duración del tratamiento fue 5 a 7 días. El objetivo primario fue determinar la no inferioridad de la tasa de curación clínica del tratamiento con ceftarolina comparada con la del tratamiento con ceftriaxona en la visita de EC [Evaluación de la curación] en la Población clínica evaluable (CE) de pacientes adultos hospitalizados con NAC (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta [ceftarolina-ceftriaxona] mayor de -10%).

Se demostró la no inferioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g tanto en la Población CE como en la ITM (Tablas 12 y 13). Además, con base en los criterios predefinidos (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta mayor de 0%), se demostró la superioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2g en pacientes adultos con Riesgo PORT Clase III/IV en Asia.



Tabla 12 Respuesta clínica a EC– No-inferioridad (Población CE)

Respuesta Clínica	Número (%) de pacientes		Diferencia	IC para la diferencia del 95%
	Ceftarolina (N=247)	Ceftriaxona (N=231)		
Cura clínica	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
Falla Clínica	39 (15.8)	61 (26.4)		

Tabla 13 Respuesta clínica a EC (Poblacion ITM)

Población	Respuesta clínica	Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)	Diferencia	IC para la diferencia del 95%
ITM	n	366	366		
	Cura clínica	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)
	Falla Clínica	50 (13.7)	89 (24.3)		
	Indeterminado	23 (6.3)	33 (9.0)		

Tabla 14 Tasas de curación clínica mediante la infección de patógenos de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC (datos del estudio Asia NAC)

Organismo	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N (%)
Organismos Grampositivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas meticilino-resistentes)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
Organismos Gramnegativos		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

Datos sobre toxicidad preclínica.

El riñón fue el principal órgano afectado por la toxicidad en monos y ratas. Los hallazgos histopatológicos incluyeron depósitos pigmentarios e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles, pero disminuyeron después de un periodo de recuperación de 4 semanas.

Se observaron convulsiones con exposiciones relativamente elevadas en los estudios sobre la administración de dosis (únicas y múltiples a ratas y monos (≥ 7 veces la C_{max} estimada tras la administración de una dosis de 600 mg dos veces al día).

Otros hallazgos toxicológicos importantes en ratas y monos consistieron en cambios histopatológicos de la vejiga y el bazo.

Toxicología genética.



La ceftarolina fosamilo y la ceftarolina tuvieron efectos clastógenos en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro*; sin embargo, no hubo indicios de un poder mutágeno en una prueba de Ames con linfomas de ratón y síntesis de ADN no programada. Por otra parte, los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas y ratones resultaron negativos. No se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno.

Toxicidad durante la reproducción.

Los estudios sobre la reproducción en conejas gestantes mostraron un aumento de la incidencia de inclinación de las astas del hioides en los fetos, que constituye una transformación esquelética común en los fetos de conejas, con exposiciones equivalentes a 600 mg administrados dos veces al día al ser humano. En ratas no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario y fetal, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

Datos farmacéuticos

Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución amarilla pálida y libre de cualquier partícula.

Durante la preparación y la administración de la solución deben aplicarse técnicas asépticas convencionales.

El polvo Zinfo® debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución reconstituida resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión que contenga una de los siguientes diluentes:

- solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0.9 %);
- solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5 %).
- solución inyectable con 4.5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa (0.45% de cloruro de sodio y 2.5% de dextrosa).
- solución de lactato de Ringer.

Puede emplearse una bolsa para infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión. El intervalo total de tiempo entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la infusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Un ml de la solución reconstituida contiene 30 mg de ceftarolina fosamilo.

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe ser superior a 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido en el apartado 6.3.

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

El producto no utilizado y los residuos deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.



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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Aprobación de Inserto e IPP basada en CDSv18.0_30Sep2019_v1.0

Nueva Posología

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) sea ≤ 50 mL / min. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelo de PK. Los adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado en la Tabla 3 o en la Tabla 4. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo pueden recibir la dosis que se muestra en la tabla 3.

Para la ESRD no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en niños de 2 meses a <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Dosis en adultos y adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg con daño renal.

Adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado tanto en la tabla 3 como en la tabla 4.

Tabla 3 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a <18 años de edad con peso corporal ≥ 33 kg y con daño renal.

Aclaramiento de Creatinina ^a (mL/min)	Dosis ICPTB y NAC	Dosis ICPTB causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2 a 4 mg/L ^b
	Administrado entre 5-60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
> 30 a ≤ 50	400 mg	400 mg
≥ 15 a ≤ 30	300 mg	300 mg
ESRD, Incluyendo hemodiálisis ^c	200 mg	200 mg

^a calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault. La dosis se basa en CrCL. CrCL debe ser monitoreado de cerca y la dosis ajustada de acuerdo con la función renal cambiante.

^b Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o que se sospeche que sea causado por *S. aureus* con una CMI = 2 mg/L para ceftarolina. Basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^c Ceftarolina es hemodializable; así Zinfo® debe ser administrado después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Advertencias y precauciones

Reacciones de hipersensibilidad.

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales.



Reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), y pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) han sido reportadas en pacientes que usan antibióticos betalactámicos.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina fosamilo. Antes de iniciar el tratamiento con Zinforo® debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha presentado previamente una reacción de hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no se le debe administrar ceftarolina fosamilo.

Si se produce una reacción alérgica grave o RACS, suspender el medicamento y tomar las medidas pertinentes.

Diarrea asociada a Clostridium difficile.

Con casi todos los antibacterianos (incluido Zinforo®) se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa, cuya intensidad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. En consecuencia, es importante tener en cuenta este diagnóstico si los pacientes presentan diarrea durante o después de la administración de la ceftarolina. En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con Zinforo®, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra Clostridium difficile.

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs).

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede resultar positiva la prueba de antiglobulina directa (DAGT, por sus siglas en inglés). La incidencia de seroconversión en los pacientes tratados con la ceftarolina fosamilo fue del 11.2% en los cinco estudios combinados de Fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y 32.3% en un estudio de pacientes que estaban recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas).

Embarazo y Lactancia.

Embarazo.

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de la ceftarolina durante el embarazo. Los estudios en animales con la ceftarolina fosamilo no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal. Zinforo® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia.

Se desconoce si la ceftarolina se excreta en la leche materna, pero puesto que, si lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir Zinforo® si el tratamiento está claramente indicado. Se recomienda suspender la lactancia.

Propiedades farmacológicas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción.

La ceftarolina es una cefalosporina eficaz contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Estudios *in vitro* mostraron que la ceftarolina ejerce su efecto bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). La ceftarolina también es eficaz contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA por sus siglas en inglés) y cepas de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina (PNSP, por sus siglas en inglés) gracias a su alta afinidad por las PBP alteradas presentes en dichos microorganismos.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

Se ha demostrado que, al igual que con otros antimicrobianos betalactámicos, existe una correlación óptima entre la actividad antimicrobiana de la ceftarolina y el porcentaje de tiempo que su concentración es superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno durante el intervalo de administración (%T > CIM).

Mecanismos de resistencia.

La ceftarolina es inactiva contra enterobacterias que producen betalactamasas de amplio espectro de las familias TEM, SHV o CTX-M, así como serina-carbapenemasas (como KPC) y metalo-betalactamasas de clase B o de clase C (cefalosporinasas de tipo AmpC). La resistencia también puede ser mediada por impermeabilidad bacteriana o mecanismos de bomba de eflujo del medicamento. Varios de estos mecanismos pueden coexistir en la misma bacteria.

Eficacia clínica contra patógenos específicos.

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos contra los patógenos enumerados bajo cada indicación, las cuales fueron susceptibles a ceftarolina *in vitro*.

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Organismos grampositivos.

Staphylococcus aureus (incluyendo cepas meticilino-resistentes).

Streptococcus pyogenes.

Streptococcus agalactiae.

Streptococcus anginosus (que incluyen *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*).

Streptococcus dysgalactiae.

Estudio ASIA NAC

Se inscribieron un total de 771 adultos con un diagnóstico de NAC en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, realizado en Asia, comparando Zinforo® (600 mg administrados vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (2 g administrados vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). La duración del tratamiento fue 5 a 7 días. El objetivo primario fue determinar la no inferioridad de la tasa de curación clínica del tratamiento con ceftarolina comparada con la del tratamiento con ceftriaxona en la visita de EC [Evaluación de la curación] en la Población clínica evaluable (CE) de pacientes adultos hospitalizados con NAC (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta [ceftarolina-ceftriaxona] mayor de -10%).



Se demostró la no inferioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g tanto en la Población CE como en la ITM (Tablas 12 y 13). Además, con base en los criterios predefinidos (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta mayor de 0%), se demostró la superioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2g en pacientes adultos con Riesgo PORT Clase III/IV en Asia.

Tabla 12 Respuesta clínica a EC– No-inferioridad (Población CE)

Respuesta Clínica	Número (%) de pacientes		Diferencia	IC para la diferencia del 95%
	Ceftarolina (N=247)	Ceftriaxona (N=231)		
Cura clínica	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
Falla Clínica	39 (15.8)	61 (26.4)		

Tabla 13 Respuesta clínica a EC (Población ITM)

Población	Respuesta clínica	Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)	Diferencia	IC para la diferencia del 95%
ITM	n	366	366		
	Cura clínica	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)
	Falla Clínica	50 (13.7)	89 (24.3)		
	Indeterminado	23 (6.3)	33 (9.0)		

Tabla 14 Tasas de curación clínica mediante la infección de patógenos de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC (datos del estudio Asia NAC)

Organismo	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N (%)
Organismos Grampositivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas metilino-resistentes)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
Organismos Gramnegativos		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

Datos sobre toxicidad preclínica.

El riñón fue el principal órgano afectado por la toxicidad en monos y ratas. Los hallazgos histopatológicos incluyeron depósitos pigmentarios e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles, pero disminuyeron después de un periodo de recuperación de 4 semanas.



Se observaron convulsiones con exposiciones relativamente elevadas en los estudios sobre la administración de dosis (únicas y múltiples a ratas y monos (≥ 7 veces la C_{max} estimada tras la administración de una dosis de 600 mg dos veces al día).

Otros hallazgos toxicológicos importantes en ratas y monos consistieron en cambios histopatológicos de la vejiga y el bazo.

Toxicología genética.

La ceftarolina fosamilo y la ceftarolina tuvieron efectos clastógenos en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro*; sin embargo, no hubo indicios de un poder mutágeno en una prueba de Ames con linfomas de ratón y síntesis de ADN no programada. Por otra parte, los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas y ratones resultaron negativos. No se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno.

Toxicidad durante la reproducción.

Los estudios sobre la reproducción en conejas gestantes mostraron un aumento de la incidencia de inclinación de las astas del hioides en los fetos, que constituye una transformación esquelética común en los fetos de conejas, con exposiciones equivalentes a 600 mg administrados dos veces al día al ser humano. En ratas no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario y fetal, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

Datos farmacéuticos

Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución amarilla pálida y libre de cualquier partícula.

Durante la preparación y la administración de la solución deben aplicarse técnicas asépticas convencionales.

El polvo Zinforo® debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución reconstituida resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión que contenga una de los siguientes diluentes:

- solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0.9 %);
- solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5 %).
- solución inyectable con 4.5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa (0.45% de cloruro de sodio y 2.5% de dextrosa).
- solución de lactato de Ringer.

Puede emplearse una bolsa para infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión. El intervalo total de tiempo entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la infusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Un ml de la solución reconstituida contiene 30 mg de ceftarolina fosamilo.

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe ser superior a 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.



Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido en el apartado 6.3.

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

El producto no utilizado y los residuos deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

3.1.9.11 EMEND® IV 150 mg

Expediente : 20016452
Radicado : 20191229888
Fecha : 11/20/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Fosaprepitant 150 mg
Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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 / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto e IPP versión 032019

Nueva Dosificación:

EMEND® IV para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant (EMEND®), que contiene polisorbato 80 (PS80).

EMEND® IV 150mg

EMEND® IV 150mg es administrado en el Día 1 como una infusión durante 20 – 30 minutos, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. EMEND® IV 150mg debe ser administrado de manera conjunta con un corticosteroide y un antagonistas 5-HT3, como se especifica en las siguientes tablas. El inserto para el antagonista 5-HT3, coadministrado debe ser consultado antes del inicio del tratamiento con EMEND® IV 150 mg.

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociado con quimioterapia para el cáncer altamente emetogénica:

Tabla 1



	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND® IV	150mg IV	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral 2 veces al día	8 mg por vía oral 2 veces al día
antagonista 5-HT ₃	Ver el inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para la información de dosificación apropiada.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

**La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana de los Días 2 a 4. La Dexametasona debe ser administrada en las noches en los Días 3 y 4. Considerar la dosis de la Dexametasona para interacciones farmacológicas.

Tabla 2

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1
EMEND® IV	150mg IV
Dexametasona**	12 mg por vía oral
antagonista 5-HT ₃	Ver el inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para información apropiada de dosificación.

**La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. Considerar la dosis de la Dexametasona para interacciones farmacológicas.

Preparación de EMEND® IV 150mg para inyección

1. Inyecte 5 mL de solución salina en el vial. Asegure que la solución salina sea adicionada a lo largo de la pared del vial con el fin de prevenir la formación de espuma. Rote el vial cuidadosamente. Evite sacudir y adicionar de manera violenta la solución salina dentro del vial.
2. Prepare una bolsa de infusión con 145 mL de solución salina.
3. Retire completamente el volumen del vial y transfíralo a la bolsa de infusión que contiene los 145 mL de solución salina hasta completar un volumen total de 150 mL. Cuidadosamente invierta la bolsa 2 - 3 veces.

La solución reconstituida final es estable por 24 horas a temperatura ambiente (menor o igual a 25°C).

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y decoloración antes de la administración siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

EMEND® IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (p. ej., Ca²⁺, Mg²⁺), incluyendo la Solución de Hartman y el lactato de Ringer. EMEND® IV no debe ser reconstituido o mezclado con soluciones para las cuales la compatibilidad física y química no ha sido establecida.

Información General

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ver Interacciones Farmacológicas para información adicional sobre la administración de EMEND® IV con corticosteroides.

Consulte la información completa para prescribir de los agentes antieméticos que se coadministren.

No es necesario ajustar la dosis basados en la edad, el género, la raza o el índice de masa corporal.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 mL/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal tratados con hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9)”

Nuevas precauciones

Precauciones

Debido a que fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant (un inhibidor débil a moderado de CYP3A4), fosaprepitant debe ser usado con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concomitante medicamentos administrados por vía oral que son primariamente metabolizados a través de CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4. La inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150 mg podría resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos concomitantes de administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea y shock anafiláctico/anafilaxis han ocurrido durante o inmediatamente después de la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en el sitio de infusión (ISRs, por sus siglas en inglés) con el uso de EMEND IV. La mayoría de las ISRs severas, incluyendo tromboflebitis y vasculitis, fueron reportadas con la administración de quimioterapia vesicante concomitante (por ejemplo, basada en antraciclina), particularmente cuando se asocia con extravasación. La necrosis también se informó en algunos pacientes con quimioterapia vesicante concomitante.

La coadministración de fosaprepitant con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa de la Razón Normalizada Internacional (RNI) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el RNI en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10, después de iniciado el régimen de fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de fosaprepitant. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de reemplazo durante el tratamiento con fosaprepitant por 1 mes después de la administración de fosaprepitant.”

Nuevas reacciones adversas

Efectos Colaterales

La seguridad global de fosaprepitant fue evaluada en aproximadamente 1600 individuos.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia Quimioterapia moderadamente emetogénica (MEC, por sus siglas en inglés)

En un estudio clínico activo – controlado en pacientes recibiendo MEC, la seguridad fue evaluada en 504 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV en combinación con ondansetron y dexametasona (régimen fosaprepitant) comparado con 497 pacientes que recibieron ondansetron y dexametasona solas (régimen control). Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento clínicamente importantes fueron reportadas en pacientes tratados con el régimen de fosaprepitant a una mayor incidencia que en el grupo control.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Poco comunes: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de infusión

Poco comunes: Astenia

Infecciones e Infestaciones:

Poco comunes: Candidiasis oral

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco comunes: Disminución del apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Poco comunes: Tos, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta

Trastornos vasculares

Poco comunes; oleadas de calor (flush).

Quimioterapia altamente emetogénica (HEC, por sus siglas en inglés)

En un estudio clínico activo - controlado con pacientes recibiendo HEC, la seguridad fue evaluada en 1143 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV 150mg comparado con 1169 pacientes que recibieron el régimen de 3 días de EMEND® (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el estudio de MEC con fosaprepitant.

Las siguientes experiencias adversas adicionales clínicamente importantes relacionadas con el medicamento ocurrieron con fosaprepitant 150mg y no han sido reportados en estudios clínicos previos con aprepitant oral o en el estudio de MEC con fosaprepitant.

[Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)]

Trastornos generales y en el sitio de la administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión.

Raros: endurecimiento en el sitio de infusión

Investigaciones:

Poco comunes: Incremento de la presión sanguínea



Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Poco comunes: Eritema

Desordenes vasculares:

Poco comunes: enrojecimiento, tromboflebitis (predominantemente tromboflebitis del sitio de infusión).

Debido a que fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV. Ver el inserto para la información completa de seguridad de Emend® referente a los estudios realizados con aprepitant oral.

Experiencia post- comercialización:

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso en la etapa de post-comercialización. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente por medio de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible establecer con seguridad su frecuencia o determinar las relaciones causales con el medicamento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, urticaria, raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata se han observado durante la infusión de fosaprepitant, lo cual puede incluir: enrojecimiento, eritema, disnea.”

Uso Pediátrico

EMEND® IV no ha sido aprobado para uso en pacientes pediátricos.

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

- **Modificación de Dosificación / Grupo Etario**
- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de Inserto e IPP versión 032019**

Nueva Dosificación:

EMEND® IV para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant (EMEND®), que contiene polisorbato 80 (PS80).

EMEND® IV 150mg

EMEND® IV 150mg es administrado en el Día 1 como una infusión durante 20 – 30 minutos, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. EMEND® IV 150mg debe ser administrado de manera conjunta con un corticosteroide y un antagonistas 5-HT3, como se especifica en las siguientes tablas. El inserto para el antagonista 5-HT3, coadministrado debe ser consultado antes del inicio del tratamiento con EMEND® IV 150 mg.

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociado con quimioterapia para el cáncer altamente emetogénica:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TABLA 1

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND® IV	150mg IV	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral 2 veces al día	8 mg por vía oral 2 veces al día
antagonista 5-HT₃	Ver el inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para la información de dosificación apropiada.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

*La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana de los Días 2 a 4. La Dexametasona debe ser administrada en las noches en los Días 3 y 4. Considerar la dosis de la Dexametasona para interacciones farmacológicas.

Tabla 2

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1
EMEND® IV	150mg IV
Dexametasona**	12 mg por vía oral
antagonista 5-HT₃	Ver el inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para información apropiada de dosificación.

**La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. Considerar la dosis de la Dexametasona para interacciones farmacológicas.

Preparación de EMEND® IV 150mg para inyección

1. Inyecte 5 mL de solución salina en el vial. Asegure que la solución salina sea adicionada a lo largo de la pared del vial con el fin de prevenir la formación de espuma. Rote el vial cuidadosamente. Evite sacudir y adicionar de manera violenta la solución salina dentro del vial.
2. Prepare una bolsa de infusión con 145 mL de solución salina.
3. Retire completamente el volumen del vial y transfíralo a la bolsa de infusión que contiene los 145 mL de solución salina hasta completar un volumen total de 150 mL. Cuidadosamente invierta la bolsa 2 - 3 veces.

La solución reconstituida final es estable por 24 horas a temperatura ambiente (menor o igual a 25°C).

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y decoloración antes de la administración siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

EMEND® IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (p. ej., Ca²⁺, Mg²⁺), incluyendo la Solución de Hartman y el lactato de Ringer. EMEND®

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IV no debe ser reconstituido o mezclado con soluciones para las cuales la compatibilidad física y química no ha sido establecida.

Información General

Ver Interacciones Farmacológicas para información adicional sobre la administración de EMEND® IV con corticosteroides.

Consulte la información completa para prescribir de los agentes antieméticos que se coadministren.

No es necesario ajustar la dosis basados en la edad, el género, la raza o el índice de masa corporal.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 mL/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal tratados con hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9)”

Nuevas precauciones

Precauciones

Debido a que fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant (un inhibidor débil a moderado de CYP3A4), fosaprepitant debe ser usado con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concomitante medicamentos administrados por vía oral que son primariamente metabolizados a través de CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4. La inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150 mg podría resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos concomitantes de administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea y shock anafiláctico/anafilaxis han ocurrido durante o inmediatamente después de la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en el sitio de infusión (ISRs, por sus siglas en inglés) con el uso de EMEND IV. La mayoría de las ISRs severas, incluyendo tromboflebitis y vasculitis, fueron reportadas con la administración de quimioterapia vesicante concomitante (por ejemplo, basada en antraciclina), particularmente cuando se asocia con extravasación. La necrosis también se informó en algunos pacientes con quimioterapia vesicante concomitante.

La coadministración de fosaprepitant con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa de la Razón Normalizada Internacional (RNI) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el RNI en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10, después de iniciado el régimen de fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de fosaprepitant. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de reemplazo durante el tratamiento con fosaprepitant por 1 mes después de la administración de fosaprepitant.”

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Efectos Colaterales

La seguridad global de fosaprepitant fue evaluada en aproximadamente 1600 individuos.

Prevención de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia
Quimioterapia moderadamente emetogénica (MEC, por sus siglas en inglés)

En un estudio clínico activo – controlado en pacientes recibiendo MEC, la seguridad fue evaluada en 504 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV en combinación con ondansetron y dexametasona (régimen fosaprepitant) comparado con 497 pacientes que recibieron ondansetron y dexametasona solas (régimen control). Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento clínicamente importantes fueron reportadas en pacientes tratados con el régimen de fosaprepitant a una mayor incidencia que en el grupo control.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Trastornos cardiacos:

Poco comunes: Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Poco comunes: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de infusión

Poco comunes: Astenia

Infecciones e Infestaciones:

Poco comunes: Candidiasis oral

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco comunes: Disminución del apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Poco comunes: Tos, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta

Trastornos vasculares

Poco comunes; oleadas de calor (flush).

Quimioterapia altamente emetogénica (HEC, por sus siglas en inglés)

En un estudio clínico activo - controlado con pacientes recibiendo HEC, la seguridad fue evaluada en 1143 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV 150mg comparado con 1169 pacientes que recibieron el régimen de 3 días de EMEND® (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el estudio de MEC con fosaprepitant.

Las siguientes experiencias adversas adicionales clínicamente importantes relacionadas con el medicamento ocurrieron con fosaprepitant 150mg y no han sido



reportados en estudios clínicos previos con aprepitant oral o en el estudio de MEC con fosaprepitant.

[Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)]

Trastornos generales y en el sitio de la administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión.

Raros: endurecimiento en el sitio de infusión

Investigaciones:

Poco comunes: Incremento de la presión sanguínea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco comunes: Eritema

Desordenes vasculares:

Poco comunes: enrojecimiento, tromboflebitis (predominantemente tromboflebitis del sitio de infusión).

Debido a que fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV. Ver el inserto para la información completa de seguridad de Emend® referente a los estudios realizados con aprepitant oral.

Experiencia post- comercialización:

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso en la etapa de post- comercialización. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente por medio de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible establecer con seguridad su frecuencia o determinar las relaciones causales con el medicamento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, urticaria, raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata se han observado durante la infusión de fosaprepitant, lo cual puede incluir: enrojecimiento, eritema, disnea.”

Uso Pediátrico

EMEND® IV no ha sido aprobado para uso en pacientes pediátricos.

3.1.9.12 REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191234786
Fecha : 11/27/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene Palbociclib 75mg

- Cada cápsula dura contiene Palbociclib 100mg
- Cada cápsula dura contiene Palbociclib 125mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Aprobación de Inserto e IPP versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos



Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspenda REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b a 500/mm ³ + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 (≥ 1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>



Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤1 • Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

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

- **Modificación de Dosificación / Grupo Etario**

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Aprobación de Inserto e IPP versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019**

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

3.1.9.13 STILNOX 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 52015
Radicado : 20191237085
Fecha : 11/29/2019
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene Zolpidem 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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 / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación Monografía Stilnox 10 mg tabletas Colombia - CCDS V.16.1 clean
- Inserto V16.1 Stilnox 10mg clean

Nueva Dosificación

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipnótico.

TM está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Nuevas contraindicaciones

Zolpidem está contra en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.
- Quienes han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar * TM *

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

3.1.9.14 DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE X 5 ML

Expediente : 19927243 / 19967591

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191238161 / 20191238166
Fecha : 12/2/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada mililitro de suspensión contiene Metilprednisolona Acetato 40 mg
Forma farmacéutica: Suspensión acuosa estéril para inyección

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 / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Información para Prescribir versión CDSv14.0_03Dic2018

Nueva Posología

Posología y Método de Administración.

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales.

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial. Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general:

Tabla 1. Guía Posológica General.

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPOMEDROL.

Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse una "roncha" en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.
3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido

Administración para Efectos Sistémicos.

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5-10 días. En el caso de dermatitis seborrética, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas. Del mismo modo, en pacientes con rinitis alérgica (fiebre del heno), una dosis intramuscular de 80 - 120 mg puede ser suficiente para obtener alivio de los síntomas dentro de las seis horas siguientes a la dosificación, persistiendo durante un periodo comprendido entre varios días a tres semanas.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, los regímenes de metilprednisolona intravenosa de 500 mg/día o 1000 mg/día durante 3 días o 5 días han demostrado ser efectivos (el acetato de metilprednisolona no debe administrarse por vía intravenosa). También se ha demostrado que los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o 1000 mg/día durante 3 días son efectivos.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Nuevas Precauciones

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL).

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL).

Formulación con Alcohol Bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasínovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección indicaciones terapéuticas. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y Precauciones Generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales.

La inyección intrasínovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones.



Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasnovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos Endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe



recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticosteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central que puede ocasionar desprendimiento de retina.

Efectos Cardiacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardiaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.



Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Trastornos Renales y Urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos.



Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños.

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera recomienda retirar el texto referido al “tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple” en el ítem de dosificación, puesto que recomienda vía de administración intravenosa, que no es la adecuada para este producto, lo cual contribuir a errores de medicación.

3.1.9.15 ZYMAXID®

Expediente : 20030887
Radicado : 20191238348

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 12/2/2019
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene Gatifloxacina Sesquihidrato equivalente a Gatifloxacina Anhidra 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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:

- Aprobación de Inserto CCDS Versión 3.0 (Junio 2015)

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

3.1.9.16 KISQALI® 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059
Radicado : 20191243081
Fecha : 12/6/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ribociclib 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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 / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de IPP versión Ref 2019-PSB/GLC-1085-e del 25 de noviembre de 2019
- Aprobación de Declaración sucinta (NSS) Ref 2019-PSB/

Nueva Dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromataasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y del inhibidor de la aromataasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali de las mujeres pre- o perimenopáusicas debe incluir la coadministración de un agonista de la LH-RH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado igual o inferior a 2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</p> <p>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</p>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN - 3 x LSN)	Grado 2 (>3 a 5 x LSN)	Grado 3 (>5 a 20 x LSN)	Grado 4 (>20 x LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 x LSN y la bilirrubina total es >2 x LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH).</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.</p>				
<p>*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.</p> <p>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</p>				

Tabla 4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ECG con QTcF >480 ms	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior
ECG con QTcF >500 ms	<p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan torsade de pointes o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	Retire el tratamiento con Kisqali.



Otras	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
<p>*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.</p> <p>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</p>			

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa o del fulvestrant o del agonista de la LH-RH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas, como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas Precauciones

Advertencias y precauciones

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (cifra absoluta de neutrófilos — CAN— $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3^\circ\text{C}$ o fiebre superior a 38°C durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (9,7% frente al 1,5%) y de la AST (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (1,9% frente al 0,1%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio A2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio F2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con Kisqali) se registraron elevaciones de la AST o la ALT $>3 \times$ LSN acompañadas de un aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 14 pacientes (1,3%) tenían un intervalo QTcF > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromataza no esteroideo (IANE) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el IANE. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un IANE.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;



- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali en combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los 3 estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-IANE] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis tanto en el grupo de Kisqali como en el del placebo (cualquier grado, 0,4%, sin eventos de grado 3/4 en ninguno de los grupos de tratamiento).

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali."

Nuevas Reacciones Adversas

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromataasa y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, grupo del IANE del MONALEESA-7, MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición a Kisqali en el



conjunto de los estudios de fase III fue de 16,53 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 37,3% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en el 3,4% de las tratadas con el placebo. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,0% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y el 2,9% de las que recibieron placebo + cualquier tratamiento en combinación. Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (2,0%), AST aumentada (1,4%) y vómitos (0,8%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 21 (2,0%) pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo + cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron 3 casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en 1 caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en 1 caso (0,1%) y muerte súbita (en un contexto de hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 1, ambas notificadas 10 días antes del evento) en 1 caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y que es mayor entre las pacientes que recibieron placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y que es mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron: neutropenia, infecciones, leucopenia, anemia, PFH anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali	Placebo	Kisqali	Placebo	Categoría de frecuencia
	N = 1065 n (%) Todos los grados	N = 818 n (%) Todos los grados	N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	N = 818 n (%) Grados 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	434 (40,8)	245 (30,0)	41 (3,8)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Neutropenia	785 (73,7)	41 (5,0)	624 (58,6)	11 (1,3)	Muy frecuente
Leucopenia	314 (29,5)	24 (2,9)	165 (15,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Anemia	200 (18,8)	51 (6,2)	30 (2,8)	12 (1,5)	Muy frecuente
Linfopenia	95 (8,9)	18 (2,2)	56 (5,3)	5 (0,6)	Frecuente
Trombocitopenia	95 (8,9)	11 (1,3)	8 (0,8)	1 (0,1)	Frecuente
Neutropenia febril	15 (1,4)	2 (0,2)	15 (1,4)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	59 (5,5)	9 (1,1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5,1)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	163 (15,3)	101 (12,3)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	45 (4,2)	14 (1,7)	11 (1,0)	0	Frecuente
Hipopotasiemia	33 (3,1)	21 (2,6)	12 (1,1)	5 (0,6)	Frecuente
Hipofosfatemia	34 (3,2)	11 (1,3)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	253 (23,8)	177 (21,6)	5 (0,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Mareo	125 (11,7)	83 (10,1)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Vértigo	46 (4,3)	10 (1,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	19 (1,8)	9 (1,1)	12 (1,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea	132 (12,4)	81 (9,9)	15 (1,4)	7 (0,9)	Muy frecuente
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	211 (19,8)	153 (18,7)	20 (1,9)	7 (0,9)	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	475 (44,6)	219 (26,8)	15 (1,4)	4 (0,5)	Muy frecuente
Diarrea	317 (29,8)	176 (21,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Vómitos	284 (26,7)	128 (15,6)	21 (2,0)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	253 (23,8)	129 (15,8)	8 (0,8)	0	Muy frecuente
Estomatitis	122 (11,5)	53 (6,5)	3 (0,3)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	182 (17,1)	107 (13,1)	14 (1,3)	4 (0,5)	Muy frecuente
Disgeusia	71 (6,7)	36 (4,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dispepsia	88 (8,3)	35 (4,3)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
Hepatotoxicidad ³	19 (1,8)	7 (0,9)	15 (1,4)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	256 (24,0)	97 (11,9)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	227 (21,3)	70 (8,6)	10 (0,9)	0	Muy frecuente
Prurito	177 (16,6)	48 (5,9)	3 (0,3)	0	Muy frecuente
Eritema	43 (4,0)	8 (1,0)	2 (0,2)	0	Frecuente
Piel seca	88 (8,3)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
Vitíligo	16 (1,5)	0	0	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga	348 (32,7)	249 (30,4)	20 (1,9)	4 (0,5)	Muy frecuente
Edema periférico	147 (13,8)	71 (8,7)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Astenia	145 (13,6)	103 (12,6)	7 (0,7)	3 (0,4)	Muy frecuente
Fiebre	139 (13,1)	52 (6,4)	4 (0,4)	0	Muy frecuente
Boca seca	74 (6,9)	44 (5,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dolor orofaríngeo	67 (6,3)	33 (4,0)	0	0	Frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	184 (17,3)	66 (8,1)	93 (8,7)	16 (2,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	67 (6,3)	15 (1,8)	4 (0,4)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	69 (6,5)	13 (1,6)	13 (1,2)	2 (0,2)	Frecuente
<p>¹Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%).</p> <p>²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.</p> <p>³Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).</p> <p>⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.</p> <p>⁵Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.</p>					

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1002 (94,1)	243 (29,7)	336 (31,5)	8 (1,0)	Muy frecuente
Recuento disminuido de neutrófilos	985 (92,5)	207 (25,3)	622 (58,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	698 (65,5)	309 (37,8)	36 (3,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Recuento disminuido de linfocitos	649 (60,9)	209 (25,6)	163 (15,3)	30 (3,7)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	332 (31,2)	73 (8,9)	12 (1,1)	3 (0,4)	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Parámetros bioquímicos					
ALT elevada	466 (43,8)	291 (35,6)	103 (9,7)	12 (1,5)	Muy frecuente
AST elevada	498 (46,8)	308 (37,7)	71 (6,7)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada	409 (38,4)	107 (13,1)	7 (0,7)	1 (0,1)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	165 (15,5)	66 (8,1)	44 (4,1)	8 (1,0)	Muy frecuente
Potasio disminuido	95 (8,9)	68 (8,3)	17 (1,6)	9 (1,1)	Frecuente
γ-glutamil-transferasa elevada	357 (48,8)	220 (45,1)	53 (7,3)	47 (9,6)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	112 (10,5)	45 (5,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	184 (17,3)	100 (12,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	54 (5,1)	44 (5,4)	9 (0,8)	9 (1,1)	Frecuente

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)	

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco.



Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (23,2% y 16,5%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (11,4% y 5,4%, respectivamente). En el 10,4% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (6,9%) y/o la AST (6,1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,3% y el 0,4%, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 8,4% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,2% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,3% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali 52 pacientes (4,9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1,4%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas.

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

- **Modificación de Dosificación / Grupo Etario**
- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de IPP versión Ref 2019-PSB/GLC-1085-e del 25 de noviembre de 2019**
- **Aprobación de Declaración sucinta (NSS) Ref 2019-PSB/**

Nueva Dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasas, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y del inhibidor de la aromatasas aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali de las mujeres pre- o perimenopáusicas debe incluir la coadministración de un agonista de la LH-RH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 5 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
		grado igual o inferior a 2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.		
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</p>				

Tabla 7 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN - 3 x LSN)	Grado 2 (>3 a 5 x LSN)	Grado 3 (>5 a 20 x LSN)	Grado 4 (>20 x LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Grado <2 al inicio:</p> <p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>-----</p> <p>Grado 2 al inicio:</p> <p>No interrumpa la administración de Kisqali.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.</p>	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 x LSN y la bilirrubina total es >2 x LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH).				



Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de observarse anomalías de grado ≥ 2 , se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.

*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Tabla 8 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

ECG con QTcF >480 ms	<p>4. Interrumpa la administración de Kisqali.</p> <p>5. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>6. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior</p>
ECG con QTcF >500 ms	<p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan torsade de pointes o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p>

Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.

Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial



Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	Retire el tratamiento con Kisqali.

*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromataso o del fulvestrant o del agonista de la LH-RH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas, como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.



Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromataasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas Precauciones

Advertencias y precauciones

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanuda en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanuda en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (cifra absoluta de neutrófilos —CAN— $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3^\circ\text{C}$ o fiebre superior a 38°C durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la



administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (9,7% frente al 1,5%) y de la AST (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (1,9% frente al 0,1%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio A2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio F2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con Kisqali) se registraron elevaciones de la AST o la ALT $>3 \times$ LSN acompañadas de un aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 14 pacientes (1,3%) tenían un intervalo QTcF > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromatasa no esteroideo (IANE) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el IANE. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes



tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un IANE.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- Síndrome del QT largo;
- Una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- Anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali en combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los 3 estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301- IANE] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis tanto en el grupo de Kisqali como en el del placebo (cualquier grado, 0,4%, sin eventos de grado 3/4 en ninguno de los grupos de tratamiento).

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5



Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.”

Nuevas Reacciones Adversas

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, grupo del IANE del MONALEESA-7, MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición a Kisqali en el conjunto de los estudios de fase III fue de 16,53 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 37,3% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en el 3,4% de las tratadas con el placebo. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,0% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y el 2,9% de las que recibieron placebo + cualquier tratamiento en combinación. Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (2,0%), AST aumentada (1,4%) y vómitos (0,8%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 21 (2,0%) pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo + cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron 3 casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en 1 caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en 1 caso (0,1%) y muerte súbita (en un contexto de hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 1, ambas notificadas 10 días antes del evento) en 1 caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y que es mayor entre las pacientes que recibieron placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y que es mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron: neutropenia, infecciones, leucopenia, anemia, PFH anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

**Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III**

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	434 (40,8)	245 (30,0)	41 (3,8)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	785 (73,7)	41 (5,0)	624 (58,6)	11 (1,3)	Muy frecuente
Leucopenia	314 (29,5)	24 (2,9)	165 (15,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Anemia	200 (18,8)	51 (6,2)	30 (2,8)	12 (1,5)	Muy frecuente
Linfopenia	95 (8,9)	18 (2,2)	56 (5,3)	5 (0,6)	Frecuente
Trombocitopenia	95 (8,9)	11 (1,3)	8 (0,8)	1 (0,1)	Frecuente
Neutropenia febril	15 (1,4)	2 (0,2)	15 (1,4)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimeo aumentado	59 (5,5)	9 (1,1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5,1)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	163 (15,3)	101 (12,3)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	45 (4,2)	14 (1,7)	11 (1,0)	0	Frecuente
Hipopotasia	33 (3,1)	21 (2,6)	12 (1,1)	5 (0,6)	Frecuente
Hipofosfatemia	34 (3,2)	11 (1,3)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Cefalea	253 (23,8)	177 (21,6)	5 (0,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Mareo	125 (11,7)	83 (10,1)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Vértigo	46 (4,3)	10 (1,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	19 (1,8)	9 (1,1)	12 (1,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea	132 (12,4)	81 (9,9)	15 (1,4)	7 (0,9)	Muy frecuente
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	211 (19,8)	153 (18,7)	20 (1,9)	7 (0,9)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	475 (44,6)	219 (26,8)	15 (1,4)	4 (0,5)	Muy frecuente
Diarrea	317 (29,8)	176 (21,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Vómitos	284 (26,7)	128 (15,6)	21 (2,0)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	253 (23,8)	129 (15,8)	8 (0,8)	0	Muy frecuente
Estomatitis	122 (11,5)	53 (6,5)	3 (0,3)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	182 (17,1)	107 (13,1)	14 (1,3)	4 (0,5)	Muy frecuente
Disgeusia	71 (6,7)	36 (4,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dispepsia	88 (8,3)	35 (4,3)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepato biliares					
Hepatotoxicidad ³	19 (1,8)	7 (0,9)	15 (1,4)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	256 (24,0)	97 (11,9)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	227 (21,3)	70 (8,6)	10 (0,9)	0	Muy frecuente
Prurito	177 (16,6)	48 (5,9)	3 (0,3)	0	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Eritema	43 (4,0)	8 (1,0)	2 (0,2)	0	Frecuente
Piel seca	88 (8,3)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
Vitíligo	16 (1,5)	0	0	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga	348 (32,7)	249 (30,4)	20 (1,9)	4 (0,5)	Muy frecuente
Edema periférico	147 (13,8)	71 (8,7)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Astenia	145 (13,6)	103 (12,6)	7 (0,7)	3 (0,4)	Muy frecuente
Fiebre	139 (13,1)	52 (6,4)	4 (0,4)	0	Muy frecuente
Boca seca	74 (6,9)	44 (5,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dolor orofaríngeo	67 (6,3)	33 (4,0)	0	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	184 (17,3)	66 (8,1)	93 (8,7)	16 (2,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	67 (6,3)	15 (1,8)	4 (0,4)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongad o del electrocar diograma	69 (6,5)	13 (1,6)	13 (1,2)	2 (0,2)	Frecuente
<p>¹Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%).</p> <p>²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.</p> <p>³Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).</p> <p>⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.</p> <p>⁵Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.</p>					



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1002 (94,1)	243 (29,7)	336 (31,5)	8 (1,0)	Muy frecuente
Recuento disminuido de neutrófilos	985 (92,5)	207 (25,3)	622 (58,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	698 (65,5)	309 (37,8)	36 (3,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Recuento disminuido de linfocitos	649 (60,9)	209 (25,6)	163 (15,3)	30 (3,7)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	332 (31,2)	73 (8,9)	12 (1,1)	3 (0,4)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
ALT elevada	466 (43,8)	291 (35,6)	103 (9,7)	12 (1,5)	Muy frecuente
AST elevada	498 (46,8)	308 (37,7)	71 (6,7)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada	409 (38,4)	107 (13,1)	7 (0,7)	1 (0,1)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	165 (15,5)	66 (8,1)	44 (4,1)	8 (1,0)	Muy frecuente
Potasio disminuido	95 (8,9)	68 (8,3)	17 (1,6)	9 (1,1)	Frecuente
γ-glutamil-transferasa elevada	357 (48,8)	220 (45,1)	53 (7,3)	47 (9,6)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	112 (10,5)	45 (5,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	184 (17,3)	100 (12,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	54 (5,1)	44 (5,4)	9 (0,8)	9 (1,1)	Frecuente

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III



Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (23,2% y 16,5%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (11,4% y 5,4%, respectivamente). En el 10,4% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (6,9%) y/o la AST (6,1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,3% y el 0,4%, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 8,4% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,2% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,3% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali 52 pacientes (4,9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1,4%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas.

3.1.9.17 PENTASA® SUPOSITORIOS

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 19995433
Radicado : 20191242650
Fecha : 12/6/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada supositorio contiene Mesalazina 1 g

Forma farmacéutica: Supositorio

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 / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto_V_01122017
- Aprobación de Información para el prescriptor _CCDS_V_01122017

Nueva Dosificación

Posología y forma de administración.

Dosificación

Adultos: Un supositorio una vez al día

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos o a alguno de los excipientes enumerados en la sección de excipientes

Insuficiencia hepática o renal severa.

Nuevas Advertencias y precauciones

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin riesgo de simular reacciones. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a los salicilatos). Si se producen reacciones de hipersensibilidad aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso o erupción cutánea, se debe suspender el tratamiento.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática para ALT y AST deben ser monitoreados y evaluados de cerca antes y durante el tratamiento.

El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse a intervalos regulares (por ejemplo, al medir la creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado de la orina (varilla de medición de orina) debe revisarse antes y durante el tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por mesalazina debe sospecharse en el desarrollo de insuficiencia renal durante el tratamiento.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, especialmente asma, deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis) se han notificado en raras ocasiones. Se han comunicado discrasias sanguíneas severas muy raramente con mesalazina. Los análisis de sangre para los recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si se han producido casos sospechosos o si se han demostrado casos de reacciones adversas.

Como guía, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento y luego otras dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los hallazgos son normales, se deben realizar pruebas de seguimiento cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, tales pruebas deben realizarse de inmediato.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Se debe tener precaución durante el uso durante el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo debe usarse en consulta con un médico después de una cuidadosa consideración de los pros y los contras. La enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) en sí misma puede aumentar el riesgo de resultados no deseados del embarazo.

Embarazo

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno.

Los estudios orales en animales con mesalazina no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos humanos publicados limitados sobre mesalazina no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados de embarazo no deseados también pueden asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han notificado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en neonatos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa.

Se notificó un solo caso de insuficiencia renal en un recién nacido después de un uso prolongado de mesalazina en dosis altas (2 a 4 g por vía oral) durante el embarazo.

Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es más baja que en el plasma de la madre, mientras que la concentración del metabolito acetilmesalazina ocurre en la misma concentración o más alta. La experiencia con el uso de mesalazina en mujeres que amamantan es limitada. No se han realizado estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en lactantes, que no pueden excluirse. Si el niño tiene diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

Los datos de estudios en animales con mesalazina no muestran ningún efecto sobre la fertilidad.



Nuevas Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes que se observan en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad y fiebre inducida por fármacos.

Frecuencia de reacciones adversas basada en estudios clínicos e informes de vigilancia posteriores a la comercialización:

Sistema de Clasificación de órgano	Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1/1000$)	Muy raro ($< 1/10\ 000$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.			Número modificado de células sanguíneas (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida la granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica))
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica.
Enfermedades neurológicas	Dolor de Cabeza	Mareo	Neuropatía periférica
Enfermedades del corazón		Mio- * y pericarditis *	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Reacciones alérgicas y fibróticas de los pulmones (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica) Eosinofilia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Neumonitis

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedades Gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náusea Vómitos Flatulencia	Nivel de amilasa elevado Pancreatitis aguda *	Proctitis
Enfermedades del hígado y trastornos hepato biliares			Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de los niveles de parámetros de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina) Hepatotoxicidad (incluida la hepatitis *, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Erupción (incluyendo urticaria y erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme
Músculo, tejido conjuntivo y trastornos esqueléticos.			Mialgia Artralgia Síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)
Trastornos renales y patológicos. tracto urinario			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica *, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) Orina decolorada
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			oligospermia (Reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de			Fiebre Medicamentosa

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración.			
-----------------	--	--	--

(*) Se desconoce el mecanismo de mio y pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis inducidas por mesalazina, pero puede ser de origen alérgico.

(**) Fotosensibilidad: se informan reacciones más graves en pacientes con condiciones de la piel preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

Es importante tener en cuenta que varios de estos trastornos también pueden atribuirse a la propia enfermedad inflamatoria intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación del medicamento es importante. Permite monitorear continuamente la relación entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se recomienda a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa.”

Nuevas Interacciones

Interacción con otras drogas y otras formas de interacción.

Cuando se coadministra con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos, la función renal debe controlarse con frecuencia

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasias sanguíneas. La terapia de combinación con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina ha demostrado en varios estudios una mayor incidencia de efectos mielosupresores y parece existir una interacción. Sin embargo, el mecanismo de interacción no ha sido completamente aclarado. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de sospechas o casos comprobados de tales reacciones adversas, el tratamiento debe interrumpirse.

Existe alguna posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe corregir los siguientes ítems:

En la IPP

En el ítem referido a ancianos debe incluir:

- La administración en ancianos debe realizarse con precaución y sólo en aquellos que tengan función renal normal.

En precauciones debe incluir:

- Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluso cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Por tanto se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

EN EL PROSPECTO:

Deben eliminar los siguientes textos:



- Tenga en cuenta que su médico puede haber recetado el medicamento para otro uso y / o con una dosis diferente a la indicada en el prospecto.
Siempre siga la prescripción del médico indicada en la etiqueta de la farmacia.

Debe corregir o aclarar los siguientes textos

- Precauciones adicionales están de acuerdo con un médico,
- (varilla de medición de orina)

- Si se producen cambios graves en la imagen de la sangre o en la inflamación del músculo cardíaco y la bolsa del corazón (mio y pericarditis). Se debe contactar a los médicos y discontinuar el tratamiento. Tales condiciones se ven en casos raros. Los signos de cambios severos en la imagen de la sangre pueden incluir sangrado, moretones, dolor de garganta y fiebre. Los signos de inflamación del músculo cardíaco y la bolsa cardíaca son fiebre y dolor en el pecho, seguidos de falta de aliento.

**3.1.9.18 VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg**

Expediente: 20024562 / 20024563
Radicado: 20191244168 / 20191244172
Fecha: 12/9/2019
Interesado: Novartis de Colombia S.A

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene Pazopanib 200 mg
- Cada tableta recubierta contiene Pazopanib 400mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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 / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de IPP versión Ref 2019-PSB/GLC-1084-e del 25 de noviembre de 2019
- Aprobación de Declaración sucinta (NSS) Ref 2019-PSB/

Nueva Dosificación

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificaciones posológicas

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.



Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos.

No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$>3 \times$ LSN], independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en los pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida. El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.”

Nuevas precauciones

Advertencias y precauciones

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato-transaminasa [AST]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALT y la AST sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de ALT $>3 \times$ LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%)

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) estadounidense.

Se deben efectuar pruebas de función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALT de $3-8 \times \text{LSN}$ pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALT vuelva al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALT $>8 \times \text{LSN}$ hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALT $>3 \times \text{LSN}$, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALT $>3 \times \text{LSN}$ de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALT $>3 \times \text{LSN}$ deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALT.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe



suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos de SEPR (también conocido como «síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible o SLEPR) asociados a Votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de EPI, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Accidentes tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han comunicado casos de MAT en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento



de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Votrient se han descrito casos de SLT, incluidos casos mortales. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer SLT son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y con lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en esas dos pautas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en elegir medicamentos concomitantes alternativos que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la gpP o la BCRP”

Nuevas Reacciones Adversas

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 290) o el placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 246) o el placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR N = 290	SPB N = 240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bradycardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

*Para más información, véase Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática oriental.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la AST	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial



Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
De frecuencia desconocida	Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos mortales); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia
Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara EPI/neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia
Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuente Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia
Frecuente Espasmos musculares

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

- **Modificación de Dosificación / Grupo Etario**
- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de IPP versión Ref 2019-PSB/GLC-1084-e del 25 de noviembre de 2019**
- **Aprobación de Declaración sucinta (NSS) Ref 2019-PSB/**

Nueva Dosificación



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificaciones posológicas

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos.

No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$>3 \times$ LSN], independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en los pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida. El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.”

Nuevas precauciones

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato-transaminasa [AST]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALT y la AST sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de ALT $>3 \times$ LSN. Los pacientes portadores del alelo *HLA-B*57:01* también corren un mayor riesgo de aumento de la ALT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI) estadounidense.

Se deben efectuar pruebas de función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN y AST y ALT $\leq 2 \times$ LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALT de $3-8 \times$ LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALT vuelva al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALT $>8 \times$ LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $>2 \times$ LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALT $>3 \times$ LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALT.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos de SEPR (también conocido como «síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible o SLEPR) asociados a Votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de EPI, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias helicoidales (*torsade de pointes*)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Accidentes tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han comunicado casos de MAT en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización



adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Votrient se han descrito casos de SLT, incluidos casos mortales. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer SLT son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y con lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en esas dos pautas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en elegir medicamentos concomitantes alternativos que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la gpP o la BCRP”



Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 290$) o el placebo ($N = 145$). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N = 369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 246$) o el placebo ($N = 123$). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR $N = 290$	SPB $N = 240$
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuent e	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuent e	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina- transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato- transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemi a*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléti cos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

*Para más información, véase Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática oriental.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la	36	3	<1	10	1	<1

Acta No. 03 de 2020 SEM

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



bilirrubina total						
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la AST	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.



Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
De frecuencia desconocida	Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos mortales); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia

Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara EPI/neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia

Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Frecuente Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia

Frecuente Espasmos musculares

3.1.9.19 FREEDOL

Expediente: 20163434

Radicado: 20191246079

Fecha: 12/11/2019

Interesado: Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene Ibuprofeno 200 mg (Cada 100 mL de suspensión oral contiene Ibuprofeno 4g)

Forma farmacéutica: Suspensión oral



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 / Grupo Etario

Nueva Dosificación

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad

PESO (kg)	EDAD (meses)	DOSIS (ml)
6 meses a 2 años		
	Menos de 6 meses	Consulte con el médico
5 a 7 kg	6 a 11 meses	1,25 ml
8 a 11 kg	12 a 24 meses	1,875 ml
Mayores de 2 años		
12 kg – 15kg	2 a 3 años	2.5 mL
16 kg – 21 kg	4 a 5 años	3.75 mL
22 kg – 26 kg	6 a 8 años	5 mL
27 kg – 32 kg	9 a 10 años	6.25 mL
33-43 kg	11 – 12 años	7.5 mL
	> 13 años y adultos	10 mL

Repetir la dosis cada 8 horas si se necesita. No exceder 3 dosis al día

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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario

Nueva Dosificación

“Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad

PESO (kg)	EDAD (meses)	DOSIS (ml)
6 meses a 2 años		
	Menos de 6 meses	Consulte con el médico
5 a 7 kg	6 a 11 meses	1,25 ml
8 a 11 kg	12 a 24 meses	1,875 ml
Mayores de 2 años		
12 kg – 15kg	2 a 3 años	2.5 mL
16 kg – 21 kg	4 a 5 años	3.75 mL
22 kg – 26 kg	6 a 8 años	5 mL
27 kg – 32 kg	9 a 10 años	6.25 mL
33-43 kg	11 – 12 años	7.5 mL
	> 13 años y adultos	10 mL

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Repetir la dosis cada 8 horas si se necesita. No exceder 3 dosis al día”

3.1.9.20 ACTRON® 600 mg CAPSULAS BLANDAS

Expediente: 19953938
Radicado: 20191246411
Fecha: 12/11/2019
Interesado: Bayer S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene Ibuprofeno 600 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

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 / Grupo Etario
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de IPP versión 1.0

Nueva Dosificación

Método de administración

Solo para administración oral y uso a corto plazo.
Los comprimidos/cápsulas se deben tragar enteros con agua.

Posología

Se debe usar la dosis eficaz más baja por la menor duración necesaria para aliviar los síntomas. Se debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran o si se requiere el producto durante más de 10 días.

Para los pacientes con estómagos sensibles, se recomienda tomar ibuprofeno con alimentos.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Cápsula de 600 mg: se debe tomar 1 cápsula cada 6 a 8 horas hasta 3 veces al día, según se requiera.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Si se requiere este medicamento durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran, se debe consultar a un médico.

Niños menores de 12 años: Contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

Cápsula de 600 mg: se debe tomar 1 cápsula cada 6 a 8 horas hasta 3 veces al día, según se requiera

Nuevas Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar dosis altas de ibuprofeno (2400 mg diarios) o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, estos pacientes.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.



En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada.

Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

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

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología. Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

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

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

También se debe considerar cuidadosamente el caso antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2400 mg diarios).



Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

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

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomendable en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

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

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

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos

Se han observado e informado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con ibuprofeno con las siguientes frecuencias: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10\ 000$), no se conoce (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos hemáticos y del sistema linfático Muy poco frecuentes: trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros signos son: fiebre, ardor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas similares a la gripe, agotamiento severo, hemorragia y hematomas inexplicables.

Trastornos cardiacos Frecuencia desconocida: se han reportado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs.

Los datos epidemiológicos y de estudios clínicos sugieren el uso de ibuprofeno (particularmente a dosis altas de 2400mg diario) y en tratamiento a largo plazo pueden estar asociados con un riesgo levemente mayor de eventos arteriales trombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos del oído y del laberinto-Frecuencia desconocida: Tinnitus

Trastornos de los ojos: Frecuencia desconocida: Problemas visuales

Trastornos gastrointestinales Poco comunes: dolor abdominal, náuseas, dispepsia

Poco frecuentes: diarrea, flatulencia, estreñimiento, vómito

Muy poco frecuentes: úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, melena, hematemesis en ocasiones mortal, particularmente en los pacientes geriátricos, así como estomatitis ulcerativa y gastritis.

Frecuencia desconocida: constricción diafragmática intestinal (en especial en el tratamiento a largo plazo) exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn.

Trastornos hepaticos Muy poco frecuentes: disfunción hepática temporal

Trastornos del sistema inmunológico Poco comunes: urticaria, prurito, erupción Muy poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad severa incluyendo anafilaxis (que puede incluir reacciones anafilácticas / anafilactoides y shock), angioedema (edema en cara, lengua o laringe), disnea, taquicardia, hipotensión. Dermatitis exfoliativa y bullosa, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrosis epidérmica tóxica (TEN).

Frecuencia desconocida: exacerbación del asma y broncoespasmo

Datos de laboratorio Incidencia desconocida: incremento en la alanina aminotransferasa, incremento en la creatinina sanguínea, incremento en la aspartato aminotransferasa, incremento en la urea sanguínea, incremento en la bilirrubina sanguínea

Trastornos del sistema nervioso / Trastornos psiquiátricos

Poco comunes: cefalea

Muy poco frecuentes: se ha reportado meningitis aséptica, particularmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo).

Frecuencia desconocida: mareos

Trastornos renales y urinarios Muy poco frecuentes: insuficiencia renal aguda y necrosis papilar (especialmente con uso a largo plazo), asociados con incremento en la urea sérica y edema.

Frecuencia desconocida: insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Poco comunes: urticaria, prurito, erupción.

Muy poco frecuentes: dermatosis exfoliativa y bullosa, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrosis epidérmica tóxica (TEN).

Frecuencia desconocida: alopecia

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos

En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

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

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

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales

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

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

Ácido acetilsalicílico: Por lo general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad del aumento de los efectos adversos. Los datos farmacodinámicos sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de manera competitiva el efecto de la aspirina en dosis bajas en la agregación plaquetaria cuando se administran de manera concomitante. Aunque existen incertidumbres relacionadas con la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno en pacientes con mayor riesgo cardiovascular puede reducir el efecto protector cardiovascular del ácido acetilsalicílico en dosis bajas. No se considera probable la aparición de ningún efecto clínicamente pertinente con el uso ocasional de ibuprofeno.

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

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

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

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines.

Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la



mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

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

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

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

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

Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

Inhibidores del cyp2c9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del cyp2c9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del cyp2c9). Se debe considerar una



reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que debe ajustar la información conceptuada por la sala en el Acta No. 08 de 2016 SEMPB numeral 3.16.8

3.1.9.21 ADVIL® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 19908266
Radicado: 20191249209
Fecha: 12/13/2019
Interesado: Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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 / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de Documento Local de Labeling (LLD), Advil® Tabletas R

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (superior a 40 Kg): Tome 1 Tableta Recubierta de 200 mg cada 6 a 8 horas, sin superar 1200 mg de Ibuprofeno (6 tabletas recubiertas) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass coronario).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma una enfermedad del corazón, hipertensión, , insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetil-salicílico (ASA) anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto, se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día).

Pregunte a su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

(Concepto obligatorio para profesionales de la salud únicamente)

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

Nuevas reacciones adversas

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:

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

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Trastornos Cardíacos:
Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- Trastornos del oído y laberinto:
Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- Trastornos oculares:
Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- Trastornos gastrointestinales:
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastorno general y sitio de administración:
Edema, edema facial, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- Trastornos hepatobiliares:
Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función hepática.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predisuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.
- Infecciones e infestaciones: Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio: Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- Trastornos Psiquiátricos: Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos renales y urinarios: Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria y necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria y pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos vasculares: Raro: edema. Muy raro: hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo, no se ha concluido. El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La



administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización. La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico: fármaco antiinflamatorio no esteroideo

Código ATC: M01AE01.

Mecanismo de acción

El ibuprofeno es un AINE derivado del ácido fenilpropiónico que ha demostrado eficacia mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio y la fiebre.

La evidencia clínica demuestra que cuando se toman 400 mg de ibuprofeno, los efectos analgésicos pueden durar hasta 8 horas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que el ibuprofeno 400 mg en ensayos clínicos es efectivo en ataques de migraña para aliviar el dolor de cabeza y los síntomas asociados de fotofobia, fonofobia y náuseas.

En cuatro estudios bien controlados, la primera respuesta clínica de alivio se sintió aproximadamente 30 a 60 minutos después de una dosis oral de 400 mg y hasta el 30% de los pacientes no tuvieron dolor 2 horas después de la dosis.

Propiedades farmacocinéticas:

El ibuprofeno se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se alcanza después de 0,75 horas a 1,5 horas.

Tabletas efervescentes: después de la administración oral, el ibuprofeno solubilizado se absorbe rápidamente cuando las tabletas efervescentes se administran en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0,36 horas (aproximadamente 22 minutos) en comparación con 1,56 horas (aproximadamente 1 hora 33 minutos) con tabletas de ibuprofeno convencionales.

Cuando se toma con alimentos, se observan niveles máximos después de 1 hora a 2 horas con tabletas recubiertas con película convencionales.

Cápsula líquida: el ibuprofeno de las cápsulas llenas de líquido se absorbe en la misma medida que el ibuprofeno de las tabletas de ibuprofeno, siendo el ABCinf equivalente. Después de la administración oral, las cápsulas de ibuprofeno muestran una T_{máx} a los 35 minutos aproximadamente (en comparación con las tabletas de 400 mg de ibuprofeno a los 90 minutos aproximadamente). Esta diferencia observada en T_{max} se ha investigado solo en estudios farmacocinéticos.

La absorción de ibuprofeno dihidrato de sodio es más rápida en comparación con el ibuprofeno convencional. En estudios farmacocinéticos, el dihidrato de ibuprofeno sódico mostró una C_{max} más alta y alcanzó la C_{max} antes que el ibuprofeno convencional.

La unión a proteínas de ibuprofeno es aproximadamente del 99%. Después de una dosis oral, el ibuprofeno se excreta del 75% al 85% en la orina durante las primeras 24 horas (principalmente en forma de 2 metabolitos), y el resto se elimina en las heces después de la excreción en la bilis. La excreción se completa dentro de las 24 horas.

La vida media del ibuprofeno en plasma es de aproximadamente 2 horas.

La vida media de eliminación en individuos sanos y personas con enfermedad hepática y renal es de 1.8 horas a 3.5 horas.

Existe evidencia de que el ibuprofeno aparece en la leche materna a concentraciones muy bajas.

Datos preclínicos de seguridad:

Los datos preclínicos en animales no revelaron ningún riesgo especial para los humanos según los estudios de farmacología de seguridad animal, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Toxicidad subcrónica y crónica:

La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en experimentos con animales consistió principalmente en lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal.

Mutagenicidad:

Las investigaciones in vitro e in vivo no han producido evidencia clínicamente relevante de que el ibuprofeno tenga mutagenicidad o efectos cromosómicos.

Carcinogenicidad:

En estudios en ratas y ratones, no se detectó evidencia de carcinogenicidad.

Fertilidad y Teratogenicidad:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio de fertilidad en ratas no mostró efectos del ibuprofeno a una dosis tóxica para la madre.

El ibuprofeno provocó una inhibición de la ovulación en conejos y una implantación deteriorada en varias especies animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Se han realizado varios estudios de teratogenicidad en animales. Después de la administración de dosis tóxicas para la madre, se produjo un aumento de la tasa de malformaciones (defectos del tabique ventricular) en la progenie de las ratas. El uso de AINES en animales puede aumentar la incidencia de distocia y parto retrasado. También se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de la pérdida pre y post-implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis. Estos efectos teratogénicos se observaron solo a dosis que fueron tóxicas para la madre y significativamente más altas que la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Otros estudios en ratas y conejos no mostraron un aumento en las malformaciones fetales.

En resumen, los estudios en dosis altas en animales que indican toxicidad para el desarrollo o la reproducción inducida por ibuprofeno no son relevantes para los humanos ya que los resultados se confunden con la toxicidad materna. Otros estudios a dosis más bajas no han mostrado ninguna deformidad fetal.

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

- **Modificación de Dosificación / Grupo Etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Aprobación de Documento Local de Labeling (LLD), Advil® Tabletas R**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (superior a 40 Kg): Tome 1 Tableta Recubierta de 200 mg cada 6 a 8 horas, sin superar 1200 mg de Ibuprofeno (6 tabletas recubiertas) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. **Mayores de 65 años:** se debe ajustar la dosis por el médico tratante. **Insuficiencia renal, hepática o cardiaca:** reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass coronario).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma una enfermedad del corazón, hipertensión, , insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetil-salicílico (ASA) anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto, se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día).

Pregunte a su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

(Concepto obligatorio para profesionales de la salud únicamente)

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

Nuevas reacciones adversas

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:

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

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**
Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Trastornos Cardíacos:**
Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardiaca.
- **Trastornos del oído y laberinto:**
Vértigo. Frecuentes: Tinitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- **Trastornos oculares:**
Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- **Trastornos gastrointestinales:**
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes:



dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

- Trastorno general y sitio de administración:

Edema, edema facial, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- Trastornos hepato biliares:

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función hepática.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones: Meningitis aséptica, meningitis.

- Resultados de laboratorio: Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- Trastornos del sistema nervioso: Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

- Trastornos Psiquiátricos: Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- Trastornos renales y urinarios: Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria y necrosis papilar renal.

- Respiratorio, tórax y mediastino: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria y pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. Muy raros: eritema cutáneo.

- Trastornos vasculares: Raro: edema. Muy raro: hipertensión.

- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, no se ha concluido. El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización. La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico: fármaco antiinflamatorio no esteroideo

Código ATC: M01AE01.

Mecanismo de acción



El ibuprofeno es un AINE derivado del ácido fenilpropiónico que ha demostrado eficacia mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio y la fiebre.

La evidencia clínica demuestra que cuando se toman 400 mg de ibuprofeno, los efectos analgésicos pueden durar hasta 8 horas.

Se ha demostrado que el ibuprofeno 400 mg en ensayos clínicos es efectivo en ataques de migraña para aliviar el dolor de cabeza y los síntomas asociados de fotofobia, fonofobia y náuseas.

En cuatro estudios bien controlados, la primera respuesta clínica de alivio se sintió aproximadamente 30 a 60 minutos después de una dosis oral de 400 mg y hasta el 30% de los pacientes no tuvieron dolor 2 horas después de la dosis.

Propiedades farmacocinéticas:

El ibuprofeno se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se alcanza después de 0,75 horas a 1,5 horas.

Tabletas efervescentes: después de la administración oral, el ibuprofeno solubilizado se absorbe rápidamente cuando las tabletas efervescentes se administran en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0,36 horas (aproximadamente 22 minutos) en comparación con 1,56 horas (aproximadamente 1 hora 33 minutos) con tabletas de ibuprofeno convencionales.

Cuando se toma con alimentos, se observan niveles máximos después de 1 hora a 2 horas con tabletas recubiertas con película convencionales.

Cápsula líquida: el ibuprofeno de las cápsulas llenas de líquido se absorbe en la misma medida que el ibuprofeno de las tabletas de ibuprofeno, siendo el ABCinf equivalente. Después de la administración oral, las cápsulas de ibuprofeno muestran una T_{máx} a los 35 minutos aproximadamente (en comparación con las tabletas de 400 mg de ibuprofeno a los 90 minutos aproximadamente). Esta diferencia observada en T_{max} se ha investigado solo en estudios farmacocinéticos.

La absorción de ibuprofeno dihidrato de sodio es más rápida en comparación con el ibuprofeno convencional. En estudios farmacocinéticos, el dihidrato de ibuprofeno sódico mostró una C_{max} más alta y alcanzó la C_{max} antes que el ibuprofeno convencional.

La unión a proteínas de ibuprofeno es aproximadamente del 99%. Después de una dosis oral, el ibuprofeno se excreta del 75% al 85% en la orina durante las primeras 24 horas (principalmente en forma de 2 metabolitos), y el resto se elimina en las heces después de la excreción en la bilis. La excreción se completa dentro de las 24 horas.

La vida media del ibuprofeno en plasma es de aproximadamente 2 horas.

La vida media de eliminación en individuos sanos y personas con enfermedad hepática y renal es de 1.8 horas a 3.5 horas.

Existe evidencia de que el ibuprofeno aparece en la leche materna a concentraciones muy bajas.

Datos preclínicos de seguridad:

Los datos preclínicos en animales no revelaron ningún riesgo especial para los humanos según los estudios de farmacología de seguridad animal, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Toxicidad subcrónica y crónica:

La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en experimentos con animales consistió principalmente en lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal.

Mutagenicidad:

Las investigaciones in vitro e in vivo no han producido evidencia clínicamente relevante de que el ibuprofeno tenga mutagenicidad o efectos cromosómicos.

Carcinogenicidad:

En estudios en ratas y ratones, no se detectó evidencia de carcinogenicidad.

Fertilidad y Teratogenicidad:



Un estudio de fertilidad en ratas no mostró efectos del ibuprofeno a una dosis tóxica para la madre.

El ibuprofeno provocó una inhibición de la ovulación en conejos y una implantación deteriorada en varias especies animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Se han realizado varios estudios de teratogenicidad en animales. Después de la administración de dosis tóxicas para la madre, se produjo un aumento de la tasa de malformaciones (defectos del tabique ventricular) en la progenie de las ratas. El uso de AINES en animales puede aumentar la incidencia de distocia y parto retrasado.

También se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de la pérdida pre y post-implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis. Estos efectos teratogénicos se observaron solo a dosis que fueron tóxicas para la madre y significativamente más altas que la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Otros estudios en ratas y conejos no mostraron un aumento en las malformaciones fetales.

En resumen, los estudios en dosis altas en animales que indican toxicidad para el desarrollo o la reproducción inducida por ibuprofeno no son relevantes para los humanos ya que los resultados se confunden con la toxicidad materna. Otros estudios a dosis más bajas no han mostrado ninguna deformidad fetal.

3.1.9.22 AFRIN® GOTAS NASALES PEDIÁTRICAS CEREZA

Expediente: 20073646
Radicado: 20191249231
Fecha: 12/13/2019
Interesado: Bayer S.A.

Composición:
Cada mL de solución contiene Oximetazolina Clorhidrato 0,25 mg

Forma farmacéutica: Solución Nasal

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 / Grupo Etario
- Modificación de condición de venta

Nueva Dosificación

Niños en edad de 6 – 10 años: 1 gota dentro de cada fosa nasal.
No repetir a intervalos menores de 12 horas.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico

Nueva condición de venta

Venta Libre

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



debe mantener la condicid e venta por tanto ratifica el concepto del Acta No. 11 de 2019 SEM numeral 3.1.11.1

3.1.9.23 FENTANILO 0.1 mg SOLUCION INYECTABLE

Expediente: 19908145
Radicado: 20191122276
Fecha: 12/13/2019
Interesado: B. Braun Medical S.A.

Composición:
Cada ampolla por 2 mL contiene Citrato de Fentanilo equivalente a Fentanilo 0.1 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Analgésico, narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock. Solo debe ser administrado por anesthesiólogos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014912 emitido mediante Acta 24 SEM de 2019, numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Nueva vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de otras secciones
- Instrucciones de uso allegado mediante 20191122276

Nueva dosificación:

Posología

La dosis de Fentanilo B. Braun se ajusta individualmente según edad, peso corporal, estado físico, condición patológica, medicación concomitante, tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Se deben seguir las siguientes guías de dosificación:

Adultos

	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	50 – 200 µg	50 µg
Ventilación asistida	300 – 3500 µg	100 – 200 µg

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis superiores a 4 mL de Solución inyectable (equivalentes a 200 µg de Fentanilo) solamente se utilizan para anestesia.

Para la medicación previa se pueden utilizar de 1 a 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 50 -100 µg de Fentanilo), 45 minutos antes de la inducción de anestesia vía intramuscular.

En pacientes adultos sin medicación previa, con la administración intravenosa de 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 100 µg de Fentanilo), se espera suficiente analgesia para procedimientos quirúrgicos de 10 a 20 minutos que impliquen baja intensidad de dolor.

10 ml de Solución inyectable en bolo (equivalentes a 500 µg de Fentanilo), proveen analgesia durante 1 hora. La analgesia generada es suficiente para cirugías moderadamente dolorosas.

Dosis de 1ml/ Kg de peso corporal (equivalentes a 50 µg de Fentanilo/ Kg de peso corporal) provee analgesia intensa durante 4-6 horas para cirugías intensamente estimulantes.

La Solución inyectable de Fentanilo también se puede administrar por infusión. En los pacientes ventilados, una dosis de carga se puede administrar por infusión rápida a 1 µg/Kg/min durante los primeros 10 minutos seguida por una infusión de 0,1 µg/Kg/min. Alternativamente se puede dar un bolo de Fentanilo como dosis de carga. Las tasas de infusión deben ajustarse a la respuesta individual del paciente; tasas de infusión más bajas pueden ser apropiadas.

Excepto si se planea la ventilación postoperatoria, la infusión debe suspenderse 40 minutos antes de finalizar la cirugía.

Tasas de infusión bajas ej.: 0,05-0,08 µg/Kg/min son necesarias si se debe mantener la ventilación espontánea. Tasas de infusión altas se han utilizado en cirugía cardíaca (hasta 3 µg/Kg/min).

Pacientes de edad avanzada y debilitados

Se recomienda reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Para determinar las dosis complementarias se debe considerar el efecto de la dosis inicial.

Pacientes con obesidad mórbida (IMC mayor a 40 Kg/m²)

Si la dosis se determina según el peso corporal total, los pacientes con obesidad mórbida están en riesgo de sufrir una sobredosis. Para evitar dosis excesivas en estos pacientes es necesario considerar el peso corporal magro.

Pacientes que reciben depresores centrales de forma concomitante

Se requiere adaptar la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 17 años
Seguir la recomendación de adultos

Niños de 2 a 11 años

	Edad	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ventilación asistida	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg
----------------------	-------------	--------------	-----------------

Niños menores de 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Fentanilo en los niños menores de 2 años.

Uso en niños

La analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea:

Las técnicas que involucran analgesia en niños con respiración espontánea deben emplearse como parte de la técnica anestésica o de la técnica de analgesia/ sedación con personal especializado en un ambiente apropiado que permita controlar la rigidez repentina de la pared torácica, la necesidad de intubación o el soporte de las vías aéreas en caso de apnea.

Nueva vía de Administración:

Forma de administración

Vía Intravenosa. Administrado en bolo o por infusión, en adultos y niños.

Vía Intramuscular.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en un ambiente apropiado para el control de las vías aéreas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Fentanilo, otros opioides o a los excipientes del medicamento.

Modificación de advertencias y precauciones:

Advertencias y Precauciones

El Fentanilo debe administrarse con precaución especialmente en los pacientes con depresión respiratoria y enfermedad obstructiva de las vías aéreas. En estos pacientes se debe controlar la ventilación.

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia.

Después de la administración intravenosa del Fentanilo, se puede presentar un descenso transitorio de la presión arterial especialmente en los pacientes con hipovolemia. Se deben adoptar medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.

La administración de dosis superiores a los 200 µg de Fentanilo puede generar depresión respiratoria significativa y dosis dependiente. Los efectos farmacológicos del Fentanilo pueden ser revertidos con antagonistas narcóticos específicos ej. Naloxona. Se pueden requerir dosis adicionales del antagonista porque la depresión respiratoria tiene mayor duración que el efecto del antagonista opioide.

Cuando el Fentanilo se combina con los relajantes musculares no vagolíticos o si el paciente recibe cantidad insuficiente del anticolinérgico se puede presentar bradicardia o paro cardíaco. La bradicardia se puede antagonizar con la atropina.

Se puede presentar rigidez muscular (efecto similar al de la morfina).



Para evitar la rigidez, que también puede involucrar a los músculos torácicos, se utilizan las siguientes estrategias:

- Inyección intravenosa lenta (suficiente para las dosis bajas).
- Medicación previa con benzodiazepinas
- Uso de relajantes musculares

El Fentanilo ejerce un efecto débil anticolinérgico que puede conllevar al incremento de la presión del conducto biliar, taquicardia e hipertensión.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en ambiente apropiado para el control de las vías aéreas. Se debe disponer del equipo de reanimación y de antagonistas opioides.

Al igual que con todos los analgésicos opioides, se debe tener precaución al administrar Fentanilo a pacientes con miastenia grave.

Debido al efecto inhibidor de la motilidad intestinal de los opioides, se debe tener precaución después de administrar opioides a los pacientes con enfermedades intestinales obstructivas o inflamatorias.

Es necesario ajustar la dosis y realizar un control posterior de los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, alcoholismo, hiperplasia prostática e insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con terapia opioide crónica o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas. Al igual que con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda se caracteriza por una depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio temprano.

Se debe tener precaución después de grandes dosis o infusiones de Fentanilo y asegurar el restablecimiento y mantenimiento de la respiración espontánea adecuada antes de dar al paciente de alta.

La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta de los pacientes al CO₂, lo que afectaría la respiración postoperatoria.

Las inyecciones rápidas en bolo de opioides deben evitarse en pacientes con compromiso intracerebral; en estos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ocasionalmente puede estar acompañada de la reducción transitoria de la presión de perfusión cerebral.

El uso de opioides a largo plazo puede causar insuficiencia suprarrenal.

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales con síntomas como disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente Fentanilo con medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica.

Se puede presentar el síndrome serotoninérgico potencialmente fatal por el uso concomitante del Fentanilo a las dosis recomendadas y de los medicamentos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (ej.: mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)).



El síndrome serotoninérgico puede incluir alteraciones del estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia); anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: náusea, vómito, diarrea).

Si hay indicios de síndrome serotoninérgico se debe considerar la interrupción rápida del Fentanilo.

Se ha reportado reactividad cruzada entre la morfina, la codeína y otros narcóticos.

Precauciones sobre los excipientes

El medicamento contiene 3,54 mg de Sodio por mililitro, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS para un adulto (2g).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Generales

La mayoría de las reacciones adversas del Fentanilo están estrechamente relacionada con sus efectos farmacológicos. Por lo tanto, a excepción de las reacciones de hipersensibilidad que se indican a continuación, tanto la frecuencia como la severidad de las reacciones adversas son dosis dependientes.

Listado de reacciones adversas

Las frecuencias declaradas consideran el rango normal de dosis clínica y se clasifican según el número de pacientes tratados en:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad hasta choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Liberación de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación

Poco frecuente: Estado de humor eufórico

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Somnolencia, sedación, vértigo, aumento de la presión intracraneal.

Frecuente: Confusión, depresión del sistema nervioso central

Rara: Convulsiones

Desconocida: Mioclonía, síndrome serotoninérgico.



La administración de Fentanilo durante un largo período de tiempo puede provocar tolerancia. No se puede descartar el desarrollo de dependencia al medicamento.

Trastornos visuales

Muy frecuente: Miosis

Frecuente: Alteraciones de la visión

Trastornos cardíacos

Frecuente: Arritmias cardíacas, taquicardia, bradicardia

Rara: Bradicardia severa hasta paro cardíaco, bradicardia que puede ser tratada con atropina.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Vasodilatación periférica

Frecuente: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos en la inducción de la anestesia (dosis-dependiente)

Frecuente: Apnea transitoria, depresión respiratoria postoperatoria

Rara: Hipercapnia, laringoespasma, depresión respiratoria severa hasta paro respiratorio (después de dosis altas). El efecto depresor respiratorio puede durar más que el efecto analgésico y reaparecer en el período postoperatorio. Por tanto es obligatorio realizar control postoperatorio.

Muy rara: Broncoespasmo, edema pulmonar

La conductancia de la vía aérea puede verse alterada por la rigidez y cierre de la glotis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náusea, vómitos

Frecuente: Estreñimiento debido al efecto opioide específico del Fentanilo en el músculo liso.

Desconocido: Íleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Reacciones cutáneas que se manifiestan con sudoración, prurito y urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: Después de dosis intravenosas altas puede aumentar la tensión de los músculos esqueléticos (rigidez muscular) especialmente rigidez torácica que altera la ventilación. Se puede requerir la aplicación de relajantes musculares.

Trastornos urinarios y renales

Frecuente: Retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Desconocido: Adicción

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento

Poco frecuente: Confusión postoperatoria

Población pediátrica

Después de infusiones de Fentanilo en niños durante largos períodos de tiempo, se han presentado alteraciones del movimiento, sensibilidad incrementada y síntomas de abstinencia de opioides.

Reporte de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier reacción adversa asociada al medicamento. Esto permite hacer seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

- **Medicamentos depresores centrales**
La medicación previa con opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, óxido nítrico, clonidina, etomidato, relajantes musculares no despolarizantes y no vagolíticos y otros depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central, puede mejorar o prolongar los efectos cardiovasculares/ depresores respiratorios del Fentanilo.

Para evitar efectos depresores cardiovasculares/ respiratorios, especialmente potenciados, se puede adaptar la dosis.

- **Medicamentos Serotoninérgicos**
La administración concomitante del Fentanilo con un agente serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), de la recaptación de serotonina y norepinefrina o de la Monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente fatal.
- **Sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4**
El Fentanilo (medicamento de alta depuración) es rápida y extensamente metabolizado principalmente a través del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4. Los medicamentos concomitantes que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética y los efectos del Fentanilo.

A) Inhibidores de CYP 3A4

La administración concomitante del Fentanilo con inhibidores de CYP3A4 puede generar el aumento de las concentraciones plasmáticas del Fentanilo. Para evitar depresión respiratoria prolongada o retrasada se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes por ejemplo: fluconazol, voriconazol, cimetidina, valproato, ritonavir.

Nota: El Itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado por vía oral en dosis de 200 mg/día durante 4 días, no tiene efecto significativo en la farmacocinética del Fentanilo intravenoso.

B) Inductores de CYP 3A4

Los medicamentos inductores del CYP3A4, aceleran la depuración plasmática del Fentanilo y reducen su eficacia ej.: carbamazepina, fenitoína.

C) Sustratos de CYP 3A4

La administración concomitante con otros sustratos de CYP3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos por ejemplo algunas benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína, valproato.

- **Alcohol**
El Fentanilo y el alcohol se potencian recíprocamente sus efectos.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se disponen datos de uso del Fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo anterior no se recomienda utilizar Fentanilo durante el embarazo.



El Fentanilo no debe utilizarse durante el parto (incluyendo la cesárea) porque el fármaco atraviesa la placenta y puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. La transferencia placentaria (relación feto/madre) varía de 0,44 a 0,89.

En obstetricia el Fentanilo puede utilizarse por vía intravenosa después del pinzamiento del cordón umbilical.

Lactancia

El Fentanilo pasa a la leche materna. Después de la administración de Fentanilo, la lactancia debe suspenderse al menos por 24 horas.

Fertilidad

No se dispone de información clínica.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Fentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Después de aplicar Fentanilo, se debe advertir al paciente que su capacidad para conducir y usar máquinas puede verse alterada durante cierto tiempo. Los pacientes deben ir acompañados al salir del hospital

Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis por Fentanilo generalmente son una extensión de su efecto farmacológico. El cuadro clínico está definido principalmente por el grado de depresión respiratoria, que varía de bradipnea hasta apnea según la sensibilidad del individuo. Otros síntomas de sobredosis pueden ser: bradicardia hasta asistolia, disminución de la presión arterial, insuficiencia circulatoria, coma, actividad de tipo convulsivo, rigidez muscular de la pared torácica, torso y extremidades; y edema pulmonar.

Tratamiento

Debido a la depresión respiratoria, se debe asegurar el suministro de oxígeno y de ser necesario la ventilación asistida o controlada.

La depresión respiratoria del Fentanilo se puede contrarrestar con la administración de un antagonista opioide como la Naloxona. Los problemas respiratorios provocados por la rigidez muscular se pueden reducir o eliminar con la aplicación de un relajante muscular de acción periférica.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Se debe garantizar la temperatura corporal normal y el equilibrio del volumen de fluidos.

En caso de hipotensión grave y persistente, se debe considerar la hipovolemia y su compensación con terapia de líquidos parenterales.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Anestésico opioide

Código ATC: N01A H01

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mecanismo de acción

El Fentanilo es un analgésico y opioide de acción sedante con propiedades agonistas de los receptores μ . El comportamiento agonista de los receptores δ y κ es similar al de la morfina.

Efecto terapéutico

100 microgramos de Fentanilo intravenoso son equivalentes analgésicos de 10 mg de Morfina parenteral. Aunque el inicio de acción ocurre rápidamente, el efecto depresor respiratorio y analgésico máximo se alcanza después de algunos minutos.

Bajo condiciones normales, la duración del efecto analgésico es de 30 minutos después de la inyección intravenosa de 100 microgramos de Fentanilo.

Otros efectos farmacológicos

El Fentanilo exhibe relativamente pocos efectos cardiocirculatorios pero tiene un fuerte efecto depresor de la respiración. Los cambios hormonales inducidos por el estrés no son contrarrestados de manera confiable por el Fentanilo. Aunque se utilicen dosis altas de Fentanilo, el estímulo del dolor intraoperatorio puede incrementar la presión sanguínea.

Dependiendo de la dosis y la velocidad de inyección, el Fentanilo puede causar rigidez muscular, euforia, miosis y bradicardia. Las pruebas intradérmicas, los análisis de histamina en suero humano y las pruebas in vivo en perros, mostraron que la liberación clínicamente significativa de histamina ocurre pocas veces después de la aplicación de Fentanilo.

Todos los efectos del Fentanilo pueden ser contrarrestados por antagonistas opioides específicos como la naloxona.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es completa después de la administración intravenosa.

Distribución

La concentración plasmática de Fentanilo disminuye rápidamente después de la inyección intravenosa. La disposición del Fentanilo es trifásica con vida media cercana a 1 minuto, 15 minutos y 6 horas. El volumen de distribución del compartimento central es de casi 15 litros, el volumen de distribución total es de aproximadamente 400 litros. Se pueden evidenciar niveles secundarios máximos plasmáticos.

Del 80 al 85% del Fentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

El Fentanilo se metaboliza rápida y principalmente en el hígado vía CYP 3A4, por lo general mediante N-desalquilación oxidativa. La velocidad de eliminación está alrededor de 0,5 L/ Kg/ h. Cerca del 75% de una dosis aplicada se elimina después de 72 horas por la orina. Aproximadamente el 10% se excreta como la sustancia original inalterada. El $t_{1/2}$ puede prolongarse especialmente en pacientes de edad avanzada o después de administración repetida.

Población pediátrica

Después de la inyección de dosis comparables de Fentanilo en bebés, niños y adultos; y durante 4 horas de observación, los niveles plasmáticos de Fentanilo fueron más bajos en bebés, moderados en niños y más altos en adultos. La depuración corporal total tiende a disminuir con la edad en los niños.

Datos de seguridad preclínicos

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad del desarrollo embrio-fetal realizados en ratas y conejos no revelaron malformaciones inducidas por el compuesto ni variaciones del desarrollo cuando se administró durante el período de organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó un efecto mediado por los machos a dosis altas (300 µg/ Kg/ día, s.c.) y se considera secundario a los efectos sedantes del Fentanilo en los estudios con animales.

En los estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con las dosis que causaron toxicidad materna grave. Otros hallazgos con las dosis maternas tóxicas fueron retraso en el desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento en las crías F1. Estos efectos podrían ser indirectos debido al cuidado materno alterado y/o disminución de la tasa de lactancia o al efecto directo del Fentanilo en las crías.

Los estudios de carcinogenicidad con Fentanilo (ensayo biológico alternativo dérmico de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC, estudio de carcinogenicidad subcutánea de dos años en ratas) no revelaron ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, la evaluación de las láminas cerebrales evidenció lesiones cerebrales en los animales que recibieron dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Cloruro de Sodio, agua para inyección.

Incompatibilidades

A excepción de las soluciones diluyentes mencionadas más adelante, Fentanilo B. Braun no debe mezclarse con otros medicamentos incluyendo: tiopental, metohexital, pentobarbital y nafcilina.

Vida útil

Sin abrir: 2 años

Después de la primera apertura: Se debe utilizar inmediatamente

Tras la dilución: La estabilidad física y química de las diluciones ha sido demostrada durante 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya diluido en un ambiente aséptico validado y controlado.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original para protegerlo de la luz.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Presentaciones comerciales

Caja por 20 ampollas de 2 y 10 mL.

Condiciones de uso y eliminación

Cualquier residuo del medicamento debe desecharse en cumplimiento de la normatividad vigente. Las ampollas son de único uso. Descarte el contenido sobrante y la ampolla después del uso.

Utilice solamente si la solución es transparente e incolora y las ampollas tienen el cierre intacto.

El medicamento puede emplearse diluido o sin diluir. Los intervalos de dilución probados con soluciones de cloruro sódico al 0,9% (9mg/ml) y de glucosa al 5% (50mg/ml) son 1+1 y 1+25. Por lo tanto, la dilución máxima no debe exceder 1 parte de Fentanilo en 25 partes de las soluciones diluyentes: cloruro sódico (9mg/ml) o glucosa (50mg/ml).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No 20201040138 del 26 de febrero de 2020.

3.1.9.24 LINEZOLID 2MG SOLUCIÓN ESTÉRIL

Intención : 2018001125
Radicado : 20191096911
Fecha : 23/05/2019
Interesado : B. BRAUN MELSUNGEN AG

Composición : Cada mL de solución de perfusión contiene 2 mg de Linezolid

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteremia concurrentes como: Neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial. Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por Staphylococcus aureus resistente y sensibles a meticilina, infecciones por Enterococcus resistentes a Vancomicina. Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno Gram negativo. Puede ser utilizado en niños.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita comedidamente a la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (numeral 3.1: Indicaciones, contraindicaciones, advertencias, Precauciones, Reacciones adversas serias, Reacciones adversas no serias, Interacciones y Dosificación) y el inserto (Inserto v1.pdf) para el producto LINEZOLID 2 MG SOLUCION ESTERIL.



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

- **Contraindicaciones**
- **Advertencias y Precauciones**
- **Interacciones**
- **Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir**
- **Reacciones Adversas**
- **Posología y Grupo Etario**
- **Vía de Administración**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Linezolid o a alguno de los excipientes.

Linezolid no se debe usar en pacientes que estén tomando cualquier medicamento que inhiba las monoamino oxidasas A o B (ej.: fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida), ni durante las dos semanas siguientes a la toma de estos medicamentos.

A menos que se dispongan los medios necesarios para observar y hacer seguimiento estrecho de la presión arterial, Linezolid no se debe administrar a pacientes con los siguientes trastornos clínicos subyacentes o que estén en tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos:

- **Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, trastorno esquizoafectivo o estados confusionales agudos.**
- **Pacientes que estén tomando alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 de la serotonina (triptanes), fármacos simpaticomiméticos de acción directa e indirecta (tales como broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), fármacos vasopresores (ej.: epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (ej.: dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.**

Advertencias y Precauciones:

Mielosupresión.

Pacientes tratados con Linezolid han notificado mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia). Los pacientes que interrumpieron la administración de Linezolid y a quienes se les realizó seguimiento, reestablecieron los parámetros hematológicos hasta los niveles previos al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece estar relacionado con la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada tratados con Linezolid pueden tener mayor riesgo de discrasias sanguíneas en comparación con los pacientes más jóvenes.

La trombocitopenia se puede evidenciar con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal grave, con o sin tratamiento de diálisis. Por tanto se recomienda hacer seguimiento estrecho del hemograma en pacientes con:

- **Anemia preexistente.**
- **Granulocitopenia o trombocitopenia.**

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Medicamentos concomitantes que puedan disminuir los niveles de hemoglobina o los recuentos de células sanguíneas y que puedan alterar negativamente el recuento o la función de las plaquetas.
- Insuficiencia renal grave.
- Más de 10-14 días de tratamiento.

Linezolid sólo se debe administrar a estos pacientes cuando sea posible hacer seguimiento estrecho de los niveles de hemoglobina, del recuento de células sanguíneas y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con Linezolid se produce mielosupresión significativa, el tratamiento se debe interrumpir a menos que se considere absolutamente necesario. En tal caso se debe realizar seguimiento intensivo del recuento de células sanguíneas y se deben implementar las estrategias adecuadas de manejo.

Independientemente del recuento basal de células sanguíneas, los pacientes en tratamiento con Linezolid deben ser controlados semanalmente por hemograma (que incluya niveles de hemoglobina, recuento de plaquetas, número total de leucocitos y cuenta diferencial).

En estudios de uso compasivo, los pacientes tratados por más de 28 días con Linezolid reportaron mayor incidencia de anemia grave. Estos pacientes requirieron transfusión sanguínea con mayor frecuencia. Durante el periodo post-comercialización también se notificaron casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, la mayoría de los casos se presentaron en pacientes tratados con Linezolid durante más de 28 días.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de anemia sideroblástica. Al momento de su aparición la mayoría de los pacientes habían recibido Linezolid por más de 28 días y se recuperaron de forma total o parcial tras la interrupción de la administración de Linezolid, con o sin tratamiento para la anemia.

Desequilibrio de la mortalidad en pacientes con infecciones sanguíneas Gram-positivas asociadas con el catéter y observadas en ensayo clínico.

En un estudio abierto de pacientes gravemente enfermos, con infecciones asociadas al catéter intravascular, aquellos tratados con Linezolid presentaron mortalidad excesiva en comparación con los tratados con vancomicina/ dicloxacilina/ oxacilina (78/363 [21,5 %] frente a 58/363 [16,0 %]) El factor principal que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. La tasa de mortalidad fue similar en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (odds ratio 0,96; IC 95 %: 0,58-1,59), pero fue significativamente más alta ($p=0,0162$) en el grupo de Linezolid para pacientes infectados por cualquier otro patógeno o sin patógeno basal (odds ratio 2,48; IC 95 %: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio se produjo durante el tratamiento y los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el grupo de Linezolid un mayor número de pacientes contrajeron patógenos Gram-negativos y fallecieron por las infecciones de patógenos Gram-negativos y por infecciones polimicrobianas. Por consiguiente, Linezolid sólo se debe usar cuando no se dispone de opción terapéutica alternativa en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos y con infecciones concomitantes presuntas o confirmadas por microorganismos Gram-negativos. En estas circunstancias, se debe iniciar al mismo tiempo un tratamiento frente a microorganismos Gram-negativos.

Diarrea y colitis asociada a antibióticos

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo Linezolid, se han notificado casos de diarrea y colitis asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*. La gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis mortal. Es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de Linezolid. Si se presume o se confirma diarrea o colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido el Linezolid y se deben instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. En esta situación están contraindicados los fármacos que inhiben el peristaltismo.

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica por el uso de Linezolid. Los pacientes que presenten signos y síntomas de acidosis metabólica tales como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación; deben recibir atención médica inmediata. Si por el uso de Linezolid se produce acidosis láctica, se deben sopesar los beneficios y los riesgos potenciales de continuar la terapia.

Disfunción mitocondrial

El Linezolid inhibe la síntesis mitocondrial de proteínas. Esta inhibición puede producir reacciones adversas como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica); dichas reacciones son más frecuentes cuando el fármaco se utiliza durante más de 28 días.

Síndrome serotoninérgico

Los reportes espontáneos de síndrome serotoninérgico se asocian a la administración concomitante de Linezolid y fármacos serotoninérgicos, por ejemplo los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por consiguiente la administración concomitante de Linezolid y fármacos serotoninérgicos está excepto si la administración de ambos fármacos es absolutamente necesaria. Los pacientes se deben supervisar atentamente en busca de signos y síntomas del síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si aparecen signos o síntomas, los médicos deben considerar la interrupción de uno o ambos fármacos; si el fármaco serotoninérgico concomitante es discontinuado pueden producirse síntomas de abstinencia.

Neuropatía periférica y óptica

Los pacientes que reciben Linezolid y principalmente aquellos tratados durante más de 28 días (duración máxima recomendada), han notificado casos de neuropatía periférica, neuropatía óptica y neuritis óptica, en ocasiones ha progresado hasta pérdida de la visión.

Se debe indicar a todos los pacientes que notifiquen la aparición de síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En estos casos se recomienda realizar una valoración rápida y si es necesario remitir al paciente al oftalmólogo. Debe examinarse periódicamente la función visual en los pacientes que tomen Linezolid durante un periodo de tiempo superior al recomendado (28 días).

Si se produce neuropatía periférica u óptica, se debe sopesar la continuidad del uso del Linezolid frente a los posibles riesgos.



En los pacientes que estén tomando o que hayan recibido recientemente medicamentos antimicobacterianos para el tratamiento de la tuberculosis, el uso de Linezolid puede incrementar el riesgo de neuropatías.

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Linezolid. En la mayoría de reportes se tenían antecedentes o factores de riesgo de convulsiones. Los pacientes deben informar a su médico si tienen antecedentes.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

El Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO); sin embargo no ejerce ningún efecto antidepresivo con las dosis utilizadas para el tratamiento antibacteriano. Los estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad del Linezolid son muy limitados cuando se administra a pacientes en riesgo por la inhibición MAO, por ejemplo con trastornos subyacentes o que estén recibiendo medicamentos concomitantes. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Linezolid en estas circunstancias a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente.

Uso con alimentos ricos en tiramina

Se debe advertir a los pacientes que eviten consumir grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina.

Sobreinfección

En los ensayos clínicos no se han evaluado los efectos del tratamiento con Linezolid en la flora normal. Ocasionalmente el uso de antibióticos puede causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Por ejemplo durante los ensayos clínicos, aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de Linezolid, presentaron candidiasis relacionada con el fármaco. Si durante el tratamiento se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa

El Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO). Los estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad del Linezolid son muy limitados cuando se administra a pacientes con medicamentos concomitantes, que están en riesgo por inhibición de MAO. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Linezolid en estas circunstancias a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente.

Interacciones potenciales que producen elevación de la presión arterial

En voluntarios sanos normotensos, Linezolid acentuó el incremento de la presión arterial asociado a la pseudoefedrina y al clorhidrato de fenilpropanolamina. El aumento medio en la presión arterial sistólica por administración concomitante de Linezolid y pseudoefedrina o fenilpropanolamina fue de 30-40 mmHg; 11-15 mmHg por la administración exclusiva de Linezolid; 14-18 mmHg por la administración exclusiva de pseudoefedrina o fenilpropanolamina; y 8-11 mmHg con el placebo. No se han realizado estudios similares en sujetos hipertensos. Se recomienda ajustar cuidadosamente la dosis de fármacos con acción vasopresora incluyendo los fármacos



dopaminérgicos para alcanzar la respuesta esperada cuando se administren de forma concomitante con Linezolid.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

En voluntarios sanos se estudió la posible interacción farmacológica con dextrometorfano. Los individuos recibieron dextrometorfano (2 dosis de 20 mg administradas en intervalos de 4 horas) con o sin Linezolid. Los sujetos sanos que recibieron Linezolid y dextrometorfano no presentaron efectos del síndrome serotoninérgico: confusión, delirio, agitación, temblores, rubor, diaforesis, hiperpirexia.

Experiencia post-comercialización: en un paciente que recibió Linezolid y dextrometorfano se reportaron efectos tipo síndrome serotoninérgico y éstos desaparecieron al interrumpir ambos medicamentos.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico durante el uso clínico del Linezolid con fármacos serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Aunque la administración concomitante está contraindicada, el tratamiento con Linezolid y fármacos serotoninérgicos puede ser esencial para algunos pacientes. El manejo de estos pacientes se describe en Advertencias y Precauciones.

Uso con alimentos ricos en tiramina

En individuos que recibieron Linezolid y menos de 100 mg de tiramina no se observó respuesta vasopresora importante. Por consiguiente solo es necesario evitar una ingesta excesiva de alimentos y bebidas con alto contenido de tiramina (p. ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de semillas de soya fermentadas como la salsa de soya).

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

El Linezolid no es metabolizado por el sistema de enzimas del citocromo P450 (CYP) en niveles detectables y no inhibe las isoformas CYP humanas clínicamente importantes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Asimismo, el Linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto no se prevén interacciones farmacológicas inducidas por el sistema CYP450.

Rifampicina

Se estudió el efecto de la rifampicina en la farmacocinética del Linezolid con dieciséis voluntarios varones adultos sanos, a quienes se administró Linezolid 600 mg dos veces al día durante 2,5 días; con y sin rifampicina 600 mg una vez al día durante 8 días. Linezolid disminuyó la C_{max} y el AUC de la rifampicina en un promedio del 21 % (IC 90%: 15, 27) y del 32 % (IC 90%: 27, 37) respectivamente. Se desconoce el mecanismo y la importancia clínica de esta interacción.

Warfarina

Cuando se añadió warfarina al tratamiento con Linezolid en equilibrio estacionario, se produjo una reducción del 10% en el índice internacional normalizado máximo promedio (INR, por sus siglas en inglés), y una reducción del 5% en el AUC del INR por la administración concomitante. No se disponen suficientes datos de pacientes que hayan recibido warfarina y Linezolid para valorar la importancia clínica de estos hallazgos, si es que la tienen.

Embarazo, Lactancia y Efectos sobre la Capacidad para conducir

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Los datos relativos al uso del Linezolid en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial para los seres humanos.

Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, ej.: si el posible beneficio es superior al riesgo teórico.

Lactancia

Los datos en animales y algunos datos limitados en humanos sugieren que el Linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento.

Fertilidad

En estudios con animales Linezolid causó reducción en la fertilidad.

3.8 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Linezolid los pacientes pueden sufrir mareos o síntomas de alteración visual y se les debe advertir de no conducir ni utilizar máquinas si llegan a presentar alguno de estos síntomas.

Reacciones Adversas:

La siguiente tabla presenta el listado de reacciones adversas y su frecuencia con base en los datos de causalidad de los ensayos clínicos, en los que se incluyó a más de 2.000 pacientes adultos con las dosis recomendadas de Linezolid hasta un máximo de 28 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (8,4%), cefalea (6,5%), náuseas (6,3%) y vómitos (4,0 %).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el fármaco y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor del 3% de los pacientes suspendieron el tratamiento porque presentaron una reacción adversa relacionada con el fármaco.

Las reacciones adversas notificadas durante el período post-comercialización, incluidas en la categoría de “Frecuencia no conocida”, corresponden a las reacciones cuya frecuencia real no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Durante el tratamiento con Linezolid se han evidenciado y notificado las siguientes reacciones adversas considerando su clasificación por frecuencia:

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

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raros ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e	Candidiasis	Vaginitis	Colitis asociada		

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infestaciones	, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas		a antibióticos incluida colitis pseudomembranosa*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^{1,3}	Leucopenia ¹ , neutropenia, trombocitopenia ¹ , eosinofilia	Pancitopenia ¹		Mielosupresión ¹ , anemia sideroblástica ¹
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxias
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia			Acidosis láctica ¹
Trastornos psiquiátricos	Insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareos	Convulsiones ¹ , hipoestesia, parestesias			Síndrome serotoninérgico ² , neuropatía periférica ¹
Trastornos oculares		Visión borrosa ¹	Cambios anormales del campo visual ¹		Neuropatía óptica ¹ , neuritis óptica ¹ , pérdida de visión ¹ , cambios en la agudeza visual ¹ , cambios en la visión del color ¹
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos			
Trastornos cardiacos		Arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Ataques isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos	Diarrea,	Pancreatitis,	Decoloración de		

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinales	náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, dispepsia	gastritis, distensión abdominal, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	la superficie dental.		
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anómalas; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina.	Incremento de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción cutánea	Urticaria, dermatitis, diaforesis.			Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, angiodema, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	Incremento de BUN	Fallo renal,, incremento de creatinina, poliuria.			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos vulvovaginales			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en la zona de inyección, sed aumentada.			
Exploraciones complementarias	Bioquímica Aumento de HDL, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no	Bioquímica Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o			

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato.</p> <p>Hematología Aumento de Neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.</p>	<p>disminución de cloruro. Hematología Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia.</p>			
--	--	--	--	--	--

¹ Ver Advertencias y Precauciones

² Ver Contraindicaciones e Interacciones.

³ Ver más adelante.

Las siguientes reacciones adversas al Linezolid se consideraron graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

³En los ensayos clínicos controlados en los que se administró Linezolid durante un máximo de 28 días, el 2,0% de los pacientes notificó anemia. En un estudio de uso compasivo para pacientes con infecciones más peligrosas para la vida y comorbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que presentaron anemia con terapia de Linezolid ≤ 28 días y >28 días fue respectivamente del 2,5% (33/1326) y del 12,3% (53/430). La proporción de casos de anemia grave relacionada con el fármaco y que requirieron transfusión de sangre fue del 9% (3/33) en los pacientes tratados durante ≤ 28 días y del 15% (8/53) en los tratados durante >28 días.

Población pediátrica

La información de seguridad de los ensayos clínicos con más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años de edad), indican que el perfil de

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad del Linezolid en pacientes pediátricos no es diferente al observado en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Posología y Grupo Etario:

Posología

Para el tratamiento inicial con Linezolid se pueden utilizar diferentes formas farmacéuticas: solución para perfusión, comprimidos recubiertos con película o suspensión oral. Los pacientes que comiencen el tratamiento con la formulación parenteral, por indicación clínica pueden cambiar a cualquiera de las presentaciones orales. En tales circunstancias no es necesario ajustar la dosis, ya que la biodisponibilidad oral del Linezolid es aproximadamente del 100%.

Posología recomendada y duración del tratamiento en adultos

La duración del tratamiento depende del patógeno, del lugar y gravedad de la infección y de la respuesta clínica del paciente.

Las siguientes recomendaciones de duración del tratamiento coinciden con la de los ensayos clínicos. Las pautas de tratamiento más cortas no han sido evaluadas en ensayos clínicos aunque pueden ser adecuadas para algunos tipos de infección.

La duración máxima del tratamiento suele ser 28 días. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del Linezolid después de los 28 días.

En las infecciones asociadas a bacteriemia concurrente no es necesario aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

Las recomendaciones posológicas son las siguientes:

Infecciones	Posología	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial	600 mg dos veces al día	10-14 días consecutivos
Neumonía adquirida en la comunidad		
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos		

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis.

En insuficiencia renal grave (es decir, CLCR <30 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. En los pacientes con insuficiencia renal grave se desconoce la importancia clínica de una exposición hasta 10 veces mayor a los dos metabolitos principales del Linezolid, por tanto el Linezolid se debe usar con precaución especial y sólo cuando se considere que el beneficio esperado supera al posible riesgo.



Los pacientes con hemodiálisis deben recibir la dosis de Linezolid después de finalizar la sesión de tratamiento porque transcurridas 3 horas de hemodiálisis se elimina el 30% de la dosis. Una fracción de los metabolitos principales del Linezolid se elimina por hemodiálisis, sin embargo la concentración de estos metabolitos sigue siendo considerablemente más alta después de la diálisis en comparación con la concentración en pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, el Linezolid se utilizará con precaución especial en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente cuando el beneficio esperado se considere superior al riesgo teórico.

Hasta el momento no se disponen reportes de la administración de Linezolid en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o con insuficiencia renal que estén recibiendo tratamientos alternativos, distintos a la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La experiencia clínica en estos pacientes es limitada, no se requiere ajuste de dosis sin embargo se recomienda utilizar Linezolid solamente si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico.

Población pediátrica

En niños y adolescentes (<18 años de edad) los datos de seguridad y eficacia de Linezolid son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Linezolid en este grupo de edad hasta no disponer de información adicional.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La dosis recomendada de Linezolid se debe administrar dos veces al día.

La solución para perfusión se debe administrar durante un periodo de 30 a 120 minutos.

Vía de Administración:

Vía Intravenosa.

3.1.9.25 ALLEGRA® 30 mg/5mL SUSPENSION ORAL

Expediente : 20001705
Radicado : 20191179522
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada ml de suspensión contiene 6 mg de Clorhidrato de fexofenadina (equivalente a 5.6 mg de fexofenadina).

Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología del producto, dado que no se encuentra concepto en actas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Posología y grupo etario:

Agítese antes de usar.

Rinitis alérgica estacional:

- Niños de 2 a 11 años de edad: 30 mg (5 mL) cada 12 horas.

Para pacientes pediátricos (niños de 2 a 11 años de edad) con disminución en la función renal, la dosis recomendada es 30 mg (5 mL) una vez al día.

Urticaria idiopática crónica:

- Niños de 6 meses a menores de 2 años: 15 mg (2.5 mL) cada 12 horas.
- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) cada 12 horas.

Para pacientes pediátricos con disminución en la función renal, la dosis recomendada es:

- Niños de 6 meses a menores de 2 años: 15 mg (2.5 mL) una vez al día.
- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) una vez al día.

La eficacia y seguridad de fexofenadina clorhidrato no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad para rinitis alérgica estacional y menores de 6 meses de edad para urticaria idiopática crónica.

3.1.9.26 SIMPONI® IV SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE 50 MG

Expediente : 20069677/ 20018951
Radicado : 20191097331 / 20191097325 / 20191195579 / 20191195761
Fecha : 04/10/2019
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada jeringa prellenada o cada pluma precargada contiene: golimumab 50 mg
- Cada vial por 4 mL contiene: golimumab 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

Simponi®, mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis psoriásica (APS)

Simponi®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, solo o en combinación con MTX, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Inhibir la progresión del daño estructural
- Mejorar la entesitis y la dactilitis
- Mejorar la psoriasis y la enfermedad de psoriasis en uñas
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración administración intravenosa, está indicado para:

- reducir los signos y síntomas
- mejorar la función física
- mejorar el rango de movimiento
- mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (NR AXIAL SPA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Colitis ulcerativa (CU)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Dosificación.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario, Versión: CCDS FEBRERO 2019
- Información para el prescriptor, Versión: CCDS FEBRERO 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante el Auto No. 2019007856 del 8 de Julio de 2019 y el Auto No. 2019007629 del 4 de Julio de 2019, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y precauciones.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto para el usuario, Versión: CCDS FEBRERO 2019**
- **Información para el prescriptor, Versión: CCDS FEBRERO 2019**

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA). Niños menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma



En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardiaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas.

Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.



Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

Se realizó un estudio toxicológico del desarrollo embriofetal, en el cual se trataron monos cynomolgus preñadas durante el primer trimestre con dosis de golimumab de hasta 50 mg/kg dos veces por semana (más de 500 veces mayor a la dosis clínica propuesta de 50 mg cada 4 semanas, en términos de relación dosis/peso corporal). La concentración sérica materna media de los picos obtenida en este estudio (1576 µg/mL) fue más de 900 veces mayor que la mediana del valor de la Cmax en el estado estacionario (1.71 µg/mL) después de una dosis subcutánea de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, APs y EA. Las muestras de sangre del cordón umbilical tomadas al final del segundo trimestre demostraron que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación. Las concentraciones séricas fetales fueron aproximadamente el 50% de las concentraciones séricas maternas. En este estudio, la exposición a golimumab *in utero* no causó defectos en el desarrollo del feto.

Se realizó un estudio sobre el desarrollo pre- y posnatal, en el cual se trataron con golimumab a monos cynomolgus preñadas durante el segundo y tercer trimestre y durante la lactancia. Se detectó golimumab en el suero de los neonatos desde el momento del parto y hasta seis meses después del parto. La concentración sérica materna media de los picos obtenida en este estudio (1482 µg/mL) fue más de 860 veces mayor que la mediana del valor de la Cmax en el estado estacionario (1.71 µg/mL) después de una dosis subcutánea de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, APs y EA. La exposición a golimumab durante la gestación y durante el periodo posnatal no causó defectos en el desarrollo de las crías. Sin embargo, los estudios de desarrollo y reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

Golimumab atraviesa la placenta. Después del tratamiento con otro anticuerpo monoclonal bloqueador del TNF durante el embarazo, se ha detectado el anticuerpo hasta por 6 meses en el suero del recién nacido de una mujer tratada. Por consiguiente, estos infantes podrían tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a infantes expuestos *in utero* a golimumab hasta 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo.

Se desconoce si SIMPONI® puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Solo se debe administrar SIMPONI® a una mujer embarazada si es absolutamente necesario.

Lactancia

En el estudio del desarrollo pre- y posnatal en monos cynomolgus, en el cual se administró golimumab durante la gestación y la lactancia, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones de aproximadamente 350 veces menor que las concentraciones séricas maternas. Se desconoce si golimumab se excreta en la leche humana o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y debido al potencial de SIMPONI® de producir reacciones adversas en los lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se discontinúa el tratamiento del medicamento, considerando la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.



Nueva Dosificación

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas.

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación



causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
Poco frecuentes:	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocytosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorios (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Fracturas óseas

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del



95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del

95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general.



En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs , con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con un mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.



En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Sobredosis

En un estudio clínico se administraron dosis únicas por vía intravenosa de hasta 10 mg/kg sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos e iniciar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

3.1.9.27 LOSARTAN 50 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20159121
Radicado : 20191009885
Intención : 2018001810
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.S.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Losartán

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las reacciones adversas, interacciones y dosificación para el producto “Losartan 50 mg tabletas recubiertas”, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para el principio activo en la forma farmacéutica y dosis relacionada.

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

Dosificación:

El medicamento puede administrarse con o sin alimentos, sin embargo, debe tomarse de manera consistente con respecto a la ingesta de alimentos aproximadamente a la misma hora todos los días.

Hipertensión: la dosis del medicamento debe ser individualizada.

El inicio de la terapia requiere la consideración del grado de elevación de la presión arterial, la restricción de sal y otros factores clínicos pertinentes. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de otros agentes antihipertensivos utilizados con losartán.

Monoterapia: la dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día.

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después del inicio de la terapia.

El rango de dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez al día. No se debe exceder una dosis de 100 mg diarios, ya que no se obtiene un efecto antihipertensivo adicional con dosis más altas.

En la mayoría de los pacientes que toman losartán 50 mg una vez al día, se mantiene el efecto antihipertensivo.

En algunos pacientes tratados una vez al día, el efecto antihipertensivo puede disminuir hacia el final del intervalo de dosificación. Esto puede evaluarse midiendo la presión arterial justo antes de la dosificación para determinar si se mantiene un control satisfactorio durante 24 horas. Si no es así, se debe considerar la administración dos veces al día con la misma dosis diaria total o un aumento de la dosis. Si la presión arterial no se controla adecuadamente con losartán solo, se puede administrar concomitantemente un diurético no ahorrador de potasio.

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg una vez al día.



Terapia concomitante con diuréticos: en pacientes que reciben diuréticos, la terapia con losartán debe iniciarse con precaución, ya que estos pacientes pueden tener un volumen reducido y, por lo tanto, es más probable que experimenten hipotensión después del inicio de una terapia antihipertensiva adicional. Siempre que sea posible, todos los diuréticos deben suspenderse dos o tres días antes de la administración de losartán, para reducir la probabilidad de hipotensión. Si esto no es posible debido a la condición del paciente, losartán debe administrarse con precaución y controlar la presión arterial de cerca. Posteriormente, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente.

Pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria e hipertensión: la dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a 100 mg una vez al día según la respuesta de la presión arterial. Losartán puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (p. Ej., Diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa o beta y agentes de acción central), así como con insulina y otros agentes hipoglucemiantes de uso común (p. Ej., Sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa)

Geriatría (≥65 años de edad): no es necesario un ajuste de dosis inicial para la mayoría de los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se recomienda una monitorización adecuada de estos pacientes.

Insuficiencia renal: por lo general, no es necesario un ajuste de dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que requieren hemodiálisis. Sin embargo, se recomienda una monitorización adecuada de estos pacientes.

Interacciones:

No se han constatado interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas en los estudios de interacciones con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo farmacológico, redujo las concentraciones del losartán y su metabolito activo. En los seres humanos, se han estudiado dos inhibidores de la enzima P450 3A4. El ketoconazol no afectó a la conversión del losartán en su metabolito activo tras la administración intravenosa de losartán y la eritromicina no produjo efectos clínicamente significativos tras la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de la enzima P450 2C9, redujo las concentraciones del metabolito activo y aumentó las de losartán. No se han investigado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de la enzima P450 2C9. Las personas que no metabolizan el losartán a su metabolito activo han mostrado tener un defecto raro y específico de la enzima del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la enzima que media fundamentalmente la conversión del losartán a su metabolito activo es la P450 2C9 y no la P450 3A4.

Tal como ocurre con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede llevar a un aumento del potasio sérico.

Litio: se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.



Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX 2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartan) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartan y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartan, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Reacciones Adversas

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado en más de 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado en más de 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda.
- En ensayos clínicos controlados en más de 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica.
- En un ensayo clínico controlado en más de 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria.

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia post-comercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia			Frecuente		Frecuencia no conocida
Trombocitopenia					Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones de Hipersensibilidad, Reacciones Anafilácticas, Angioedema* y Vasculitis**					Rara
Trastornos psiquiátricos					
Depresión					Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Somnolencia	Poco frecuente				
Cefalea	Poco frecuente		Poco frecuente		
Trastornos del sueño	Poco frecuente				
Parestesia			Rara		
Migraña					Frecuencia no conocida
Disgeusia					Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
Vértigo	Frecuente	Frecuente			
Acúfenos					Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos					
Palpitaciones	Poco frecuente				

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia post-comercialización
Angina de pecho	Poco frecuente				
Síncope			Rara		
Fibrilación auricular			Rara		
Accidente Cerebrovascular			Rara		
Trastornos vasculares					
Hipotensión (ortostática) (incluyendo efectos Ortostáticos Relacionados con la Dosis) †	Poco frecuente		Frecuente	Frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea			Poco frecuente		
Tos			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
Dolor abdominal	Poco frecuente				
Estreñimiento	Poco frecuente				
Diarrea			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Náuseas			Poco frecuente		
Vómitos			Poco frecuente		
Trastornos hepatobiliares					
Pancreatitis					Frecuencia no conocida
Hepatitis					Rara
Anomalías de la Función hepática					Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia post-comercialización
Urticaria			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Prurito			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Erupción	Poco frecuente		Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Fotosensibilización					Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Mialgia					Frecuencia no conocida
Artralgia					Frecuencia no conocida
Rabdomiólisis					Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
Alteración renal			Frecuente		
Fallo renal			Frecuente		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
Disfunción eréctil/ Impotencia					Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Astenia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Fatiga	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Edema	Poco frecuente				
Malestar general					Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias					
Hiperpotasemia	Frecuente		Poco frecuente [†]	Frecuente [‡]	
Elevación de la Alanina aminotransferasa (ALT) §	Rara				
Aumento de la urea Sanguínea, de			Frecuente		

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación			Otro	
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia post-comercialización
la Creatinina y del Potasio séricos					
Hiponatremia					Frecuencia no conocida
Hipoglucemia				Frecuente	

* Incluyendo hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

** Incluyendo púrpura de Schonlein-Henoch

‡ Especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p. ej. Pacientes con insuficiencia cardiaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

† Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg losartán en lugar de 50 mg

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con los comprimidos de losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

3.1.9.28 DUTABIT PLUS 0,5/0,4

Intención : 2019002865

Radicado : 20191080611

Fecha RCR : 22/05/2019

Interesado : Aurobindo Pharma Limited

Composición : Cada cápsula contiene Dutasterida 500 µg+ Tamsulosina 400 µg

Indicaciones:

Duodart trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna, mediante el alivio de los síntomas, la reducción del tamaño de la próstata, el mejoramiento de la velocidad de flujo urinario y la reducción del riesgo de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Registros con Condición Especial de Riesgo solicita a la SALA la evaluación del INSERTO y la información farmacológica incluida en resumen de la intención en lo referente a contraindicaciones, advertencias y precauciones, reacciones adversas, interacciones y dosis.

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

- **Contraindicaciones**
- **Advertencias y Precauciones**
- **Interacciones**
- **Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir**
- **Reacciones Adversas**
- **Posología y Grupo Etario**
- **Vía de Administración**

Contraindicaciones:

DUTABIT PLUS está contraindicado en:

- **Mujeres, niños y adolescentes.**
- **Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a la tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), o alguno de los excipientes mencionados en la Lista de excipientes.**
- **Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.**
- **Pacientes con insuficiencia hepática severa.**

Advertencias y Precauciones:

El tratamiento de combinación se debe prescribir después de la evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio debido al posible aumento del riesgo de eventos adversos (incluida la insuficiencia cardíaca) y después de considerar otras opciones de tratamiento, incluyendo las monoterapias.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con alto riesgo de cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia de próstata negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con puntajes en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cáncer de próstata con puntajes en la escala de Gleason de 8 a 10 no es clara. Por tanto, deberán evaluarse para cáncer de próstata los hombres que están tomando dutasterida/tamsulosina clorhidrato de forma regular.

Antígeno prostático específico (PSA)

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dutasterida/tamsulosina clorhidrato produce una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con dutasterida/ tamsulosina clorhidrato. Posteriormente se recomienda vigilar los valores de PSA de forma regular. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida/tamsulosina clorhidrato podría indicar la presencia de cáncer de próstata o la posibilidad de no adherencia al tratamiento con dutasterida/tamsulosina clorhidrato y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de normalidad para hombres que no estén tomando inhibidores de la 5-alfa reductasa. Para la interpretación del valor del PSA en pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben utilizar valores de PSA anteriores para poder compararlos. El tratamiento con dutasterida/tamsulosina clorhidrato no interfiere con el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata después de haber establecido un nuevo valor basal.

Los niveles totales de PSA en suero retornan a su valor basal dentro de los 6 meses de interrumpido el tratamiento. El cociente entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasterida/tamsulosina clorhidrato. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con dutasterida/Tamsulosina clorhidrato, no parece necesario realizar ningún ajuste de su valor.

Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida/tamsulosina clorhidrato, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata u otras enfermedades que puedan causar los mismos síntomas que la HPB.

Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue marginalmente mayor entre los pacientes que estaban tomando la combinación de dutasterida y un antagonista del adrenoreceptor alfa1, principalmente tamsulosina, que la observada entre los pacientes que no estaban tomando la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca en estos estudios fue menor en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo de placebo, y otros datos disponibles para dutasterida o antagonistas del adrenoreceptor alfa1 no respaldan la conclusión de aumento de los riesgos cardiovasculares.

Cáncer de mama

En raras ocasiones se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que estaban tomando dutasterida en los ensayos clínicos y durante el periodo poscomercialización. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no mostraron aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama masculino con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa. Los médicos deben instruir a sus pacientes para que, ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.

Insuficiencia renal



El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que no se han realizado estudios en esta población de pacientes.

Hipotensión

Ortostática: al igual que con otros antagonistas del adrenoreceptor alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, y como consecuencia, raramente, puede producirse síncope. Se debe advertir a los pacientes que inicien el tratamiento con dutasterida/tamsulosina clorhidrato que tan pronto se presenten síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad), deben sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas del adrenoreceptor alfa1 debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a usar inhibidores de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

Sintomática: se recomienda tener precaución cuando se administren agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, como tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tanto los antagonistas del adrenoreceptor alfa1 como los inhibidores de PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de medicamentos tiene el potencial de producir hipotensión sintomática.

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

En algunos pacientes que están bajo tratamiento o fueron tratados previamente con tamsulosina, se ha observado Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. Por tanto, no se recomienda iniciar tratamiento con dutasterida/Tamsulosina clorhidrato en pacientes que tienen programada cirugía de cataratas.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con dutasterida/tamsulosina clorhidrato, con el fin de asegurar que se tomen medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas aún no se ha establecido.

Cápsulas rotas

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas. Si se produce el contacto con las cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tamsulosina clorhidrato en pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe utilizar con precaución en

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que están tomando un inhibidor moderado de CYP3A4, un inhibidor potente o moderado de CYP2D6, o una combinación de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, o en pacientes confirmados como metabolizadores lentos de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

Dutasterida/tamsulosina clorhidrato no se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática. Se debe tener precaución cuando se administre dutasterida/tamsulosina clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

DUTABIT PLUS contiene amarillo ocaso (E110)

Este medicamento contiene el colorante Amarillo Ocaso (E110) que podría producir reacciones alérgicas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con dutasterida/tamsulosina clorhidrato. La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado.

Dutasterida

Para información sobre la disminución de los niveles de PSA sérico durante el tratamiento con dutasterida y guías sobre detección de cáncer de próstata, ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de dutasterida

Dutasterida se elimina principalmente vía metabólica. Los estudios in vitro indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se ha realizado ningún estudio formal sobre la interacción con inhibidores potentes de CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones séricas de dutasterida fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) que en otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con medicamentos que sean inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasterida. No es probable que se produzca inhibición adicional de la 5-alfa-reductasa con el aumento de la exposición a dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos secundarios. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de inhibición enzimática, la vida media larga puede prolongarse todavía más y puede tomar más de 6 meses de tratamiento concomitante antes de alcanzar un nuevo estado estable.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En un pequeño estudio (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg administrada diariamente) no afectó la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio, no se observaron indicaciones de interacción farmacodinámica.



Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhibe a CYP2C9 o al transportador de glicoproteína P. Los estudios de interacción in vitro indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con medicamentos que pueden producir disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas del adrenoreceptor alfa1, podría causar aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros antagonistas del adrenoreceptor alfa1.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la Cmax y ABC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de Tamsulosina clorhidrato y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la Cmax y ABC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente. Cuando tamsulosina clorhidrato se administra concomitantemente con un inhibidor potente de CYP3A4, se espera un aumento similar en la exposición a tamsulosina clorhidrato en metabolizadores lentos de CYP2D6 en comparación con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Los efectos de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con tamsulosina clorhidrato no se han evaluado clínicamente, sin embargo, existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en la depuración (26%) y un aumento en el ABC (44%) de tamsulosina clorhidrato. Se debe tener precaución cuando se administre dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción medicamentosa definitiva entre tamsulosina clorhidrato y warfarina. Los resultados de estudios limitados in vitro e in vivo no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y tamsulosina clorhidrato debe realizarse con precaución.

No se han observado interacciones cuando tamsulosina clorhidrato se administra concomitantemente con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida provoca una caída de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles permanecen dentro del rango de normalidad, no es necesario ajustar la posología.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no cambia debido a diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina. Tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Embarazo, Lactancia y Efectos sobre la Capacidad para conducir

DUTABIT PLUS está contraindicado para el uso en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de dutasterida/tamsulosina clorhidrato durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado.

Embarazo

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de pacientes que recibían dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se afectará adversamente, si la madre se expone al semen de un paciente que está siendo tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, cuando la compañera del paciente está o podría estar embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante el uso de condones.

La administración de tamsulosina clorhidrato en ratas y conejos hembras gestantes no evidenció daño fetal.

Lactancia

Se desconoce si dutasterida o tamsulosina se distribuyen en la leche materna.

Fertilidad

Se ha reportado que dutasterida afecta las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen del semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos. No se puede excluir la posibilidad de reducción de la fertilidad masculina.

No se han evaluado los efectos de tamsulosina clorhidrato en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos que dutasterida/tamsulosina clorhidrato puede ocasionar en la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria.

Sin embargo, se debe informar a los pacientes sobre la posible ocurrencia de síntomas relacionados con la hipotensión ortostática tales como mareo cuando se toma dutasterida/tamsulosina clorhidrato.

Reacciones Adversas:

Los siguientes datos se relacionan con la coadministración de dutasterida y tamsulosina a obtenidos en un análisis de 4 años del estudio CombAT (Combinación de dutasterida y tamsulosina), una comparación de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg, una vez al día durante cuatro años concomitantemente o como monoterapia. Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasterida/Tamsulosina clorhidrato y la coadministración de dutasterida y tamsulosina. También se suministra información sobre los perfiles de eventos adversos de cada uno de los componentes (dutasterida y tamsulosina). Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos reportados con cada uno de los componentes, se han reportado con dutasterida/tamsulosina clorhidrato y se incluyen para fines informativos del prescriptor.

Los datos de 4 años del estudio CombAT han demostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa, juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento, fue respectivamente 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación de dutasterida + tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de los eventos adversos en el grupo de terapia de combinación en



el primer año de tratamiento se debió a una mayor incidencia de los trastornos del aparato reproductor, específicamente los trastornos eyaculatorios observados en este grupo.

En la siguiente tabla se presentan los eventos adversos considerados por el investigador como relacionados con el medicamento reportados con una incidencia mayor o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el Estudio CombAT, los estudios clínicos de monoterapia para HPB y el estudio REDUCE. Además, los efectos indeseables para tamsulosina presentados a continuación se basan en información disponible de dominio público. Las frecuencias de los eventos adversos pueden aumentar cuando se utiliza la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son: Comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, Poco comunes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, muy raras $< 1/10.000$. Dentro de cada grupo de Clasificación por Órganos y Sistemas (COS), los efectos indeseables se presentan en orden decreciente según la gravedad.



Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Reacciones Adversas	Dutasterida + tamsulosina ^a	Dutasterida	Tamsulosina ^a
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	-	-	Raro
	Mareo	Común	-	Común
	Cefalea	-	-	Poco común
Trastornos Cardiacos	Insuficiencia cardiaca (término compuesto ¹)	Poco común	Poco común ^d	-
	Palpitaciones	-	-	Poco comunes
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	-	-	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis	-	-	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	-	-	Poco común
	Diarrea	-	-	Poco común
	Náusea	-	-	Poco común
	Vómito	-	-	Poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	-	-	Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	-	Muy raro
	Urticaria	-	-	Poco común
	Erupción	-	-	Poco común
	Prurito	-	-	Poco común
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Priapismo	-	-	Muy raro
	Impotencia ³	Común	Común ^b	-
	Alteración de la libido (disminución) ³	Común	Común ^b	-
	Trastornos eyaculatorios ³	Comunes	Comunes ^b	Comunes
	Trastornos de mama	Comunes	Comunes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	-	-	Poco común

a Dutasterida + tamsulosina: información procedente del estudio CombAT - las frecuencias de estos eventos adversos disminuyen durante el periodo de tratamiento, desde el primer hasta el cuarto año.

b Dutasterida: información procedente de los estudios clínicos de monoterapia para HPB.

c Tamsulosina: información procedente del Perfil de Seguridad de la UE para tamsulosina.

d Estudio REDUCE (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

1. El término compuesto insuficiencia cardiaca comprende: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca aguda, choque cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

2. Incluye dolor de la mama a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

3. Estos eventos adversos sexuales, están asociados al tratamiento con dutasterida (como monoterapia y en combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la interrupción del tratamiento. Se desconoce el papel de dutasterida en dicha persistencia.

,Incluye disminución de volumen del semen.

OTROS DATOS

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con puntajes en la escala de Gleason de 8 a 10 en los hombres tratados con dutasterida en comparación con placebo. No se ha establecido si el efecto de dutasterida en la reducción del volumen prostático u otros factores relacionados con el estudio, impactaron los resultados del mismo.

En los ensayos clínicos y durante la utilización poscomercialización se ha reportado cáncer de mama masculino.

Datos poscomercialización

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen reportes de eventos adversos poscomercialización a nivel mundial, debido a que son reportes espontáneos no es posible establecer su verdadera incidencia.

Dutasterida

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida: reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: depresión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco comunes: alopecia (principalmente pérdida de vello corporal), hipertrichosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia desconocida: dolor e inflamación testicular.

Tamsulosina

Durante la vigilancia poscomercialización, se han presentado reportes que asocian, durante la cirugía de cataratas, el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña con los antagonistas del adrenoreceptor alfa1, incluida tamsulosina.

Adicionalmente se han reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, deterioro visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, trastornos eyaculatorios, eyaculación retrógrada, incapacidad eyaculatoria y resequedad bucal asociadas al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

Posología y Grupo Etario:

Posología

Adultos (incluyendo adultos mayores)

La dosis recomendada de DUTABIT PLUS es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día.

Cuando se considere apropiado, DUTABIT PLUS se puede utilizar como sustituto de la terapia dual existente de dutasterida más Tamsulosina clorhidrato concomitante para simplificar el tratamiento.

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia de dutasterida o tamsulosina clorhidrato a dutasterida/tamsulosina clorhidrato.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina. No se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática



No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina por lo que se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el uso de dutasterida/tamsulosina clorhidrato está contraindicado.

Población pediátrica

Dutasterida-tamsulosina está contraindicado en la población pediátrica (menores de 18 años de edad).

Método de administración

Uso oral

Debe indicarse a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día.

Las cápsulas no se deben masticar o abrir. El contacto con el contenido de la cápsula de dutasterida encontrado dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1 BLOKSER

Expediente: 20095751
Radicado: 20191244334
Fecha: 12/9/2019
Interesado: LABORATORIOS BAXTER S.A.

Composición:

Cada Ampolla por 4 mL contiene Ondansetron Clorhidrato Dihidrato 9.96 mg, equivalente a 8 mg de Ondansetron

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

- Modificación de Vía de Administración

Nueva vía de Administración

Vía de administración: intramuscular e intravenosa

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

- Modificación de Vía de Administración

Nueva vía de Administración

VIA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.11.1 LEVOC NF CAPSULAS

Expediente: 20008186
Radicado: 20191229621
Fecha: 11/20/2019
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Levocetirizina Diclorhidrato 5.0 mg + Fenilefrina Clorhidrato 15,3mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

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 Condición de Venta

Nueva Condicion de Venta

Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda el cambio de condición de venta por que tiene una condición clínica que precisa manejo y control médico.

3.1.11.2 RINOLAST 120MG TABLETAS

Expediente: 19986704
Radicado: 20191240975
Fecha: 12/5/2019
Interesado: Farma de Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene Fexofenadina 120 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

- Modificación de Condición de Venta

Nueva condición de venta

Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el principio activo Fexofenadina en la concentración 120 mg y forma farmacéutica Tableta ya se encuentra incluido en el listado de medicamentos de venta libre - OTC

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191197323
Fecha : 08/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL Suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que a pesar de la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, existen alternativas terapéuticas.

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

3.1.12.2 TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL

Radicado : 20191199410
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que cuentan con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

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

3.1.12.3 INHIBIDOR C1 ESTERASA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 500UI

Radicado : 20191199474
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Baxalta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento INHIBIDOR C1 ESTERASA Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que consideran que cumplen con los criterios establecidos en la normatividad vigente

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

3.1.12.4 DAPSONA TABLETAS X 100mg

Radicado : 20191202414
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Dapsona Tabletas x 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a que cuentan con registro sanitario nuevo e inician la fabricación de unidades necesarias para cubrir demanda del país.

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

3.1.12.5 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191208119
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Lafrancol S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Acetato de Medroxiprogesterona 50 mg + Cipionato de Estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) por retomar la fabricación regular en su entidad.

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

3.1.12.6 HEMINA HUMANA x 25mg / 1 mL de SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Radicado : 20191216917
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el retiro del medicamento Hemina humana x 25mg /1 ml solución concentrada para infusión, del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que las indicaciones del medicamento panhematin se asimilan a las de la hematina: "Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente" de acuerdo a lo aprobado en el acta 13/2019 SEMNIMB

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

3.1.12.7. AMINOFILINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 24mg/1mL Y 25mg/1mL

Fecha : 05/11/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento Aminofilina solución inyectable x 24mg/1mL y 25mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que se ha identificado el desabastecimiento que afecta a un subgrupo de pacientes que no responden a las demás alternativas terapéuticas para la broncodilatación. Se ha solicitado también esta inclusión por parte de médicos especialistas en medicina nuclear para uso no



incluido en el registro sanitario, UNIRS, como antagonista del dipiridamol en las pruebas de perfusión miocárdica

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

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1 HIDROCORTISONA TABLETAS

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

Concentración:

Cada tableta contiene 5 mg de hidrocortisona.

Cada tableta contiene 10 mg de hidrocortisona.

Cada tableta contiene 20 mg de hidrocortisona.

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Terapia corticosteroide sistémica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la fórmula, úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas, infecciones víricas agudas (ej. herpes simple, herpes zoster, varicela), vacunas vivas o vivas atenuadas.

Advertencias y Precauciones:

Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y uremia.

Efectos Inmunosupresores/Incrementa Susceptibilidad a las Infecciones

Los corticoesteroides aumentan la susceptibilidad a la infección, pueden enmascarar signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede reducirse la resistencia corporal y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones por cualquier patógeno, incluyendo las infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, inmunidad humoral o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser graves y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden presentar una evolución más seria o incluso fatal en niños no inmunes o adultos en terapia con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas



puede ser reducida. Se pueden llevar a cabo los procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de hidrocortisona en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se administre para el tratamiento de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado. En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha informado sarcoma de Kaposi en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides.

Además, la interrupción de la administración de corticosteroides puede derivar en la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con estudios anteriores que informan los efectos beneficiosos y los efectos perjudiciales. Últimamente, se ha señalado que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su administración rutinaria en casos de choque séptico. Por otra parte, una revisión sistemática de corticosteroides de ciclo corto y dosis altas no respaldó su administración. No obstante, los metaanálisis y una revisión señalan que ciclos más largos (5 a 11 días) de corticosteroides a dosis bajas pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente del vasopresor.

Efectos en el Sistema Inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a presentaciones raras de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides (p.ej., broncoespasmos), en pacientes que reciben corticosteroides parenterales, se deben tomar las medidas de precaución necesarias antes de la administración, especialmente cuando el paciente presenta antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos sobre el Sistema Endocrino/Metabolismo

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual, se indica el aumento de la posología de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden derivar en la supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides.

Además, si se interrumpe abruptamente la administración de glucocorticoides, se puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda que conlleve a un desenlace fatal.

La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamentos se puede, por lo tanto, minimizar mediante la reducción gradual de la posología. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses luego de la interrupción de la terapia; por consiguiente, en cualquier situación de estrés que se produzca durante ese período, se debe reincorporar la terapia hormonal.



Un “síndrome de abstinencia” al esteroide, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, se puede producir también tras la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se piensa que estos efectos se producen debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a los niveles bajos de glucocorticoides.

Puesto que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se debe evitar la administración de glucocorticoides en pacientes con esta enfermedad. Existe un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

Los corticosteroides, incluida la hidrocortisona, pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a aquellos en terapia con corticosteroides a largo plazo a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad, y depresión grave hasta claras manifestaciones psicóticas. Por otra parte, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden agravarse por causa de la administración de corticoesteroides.

Se pueden producir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente severas a causa de los esteroides sistémicos. Los síntomas típicos surgen en el plazo de unos pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento.

La gran parte de las reacciones se recupera luego de la reducción de la dosis o de la interrupción, aunque puede que sea necesario un tratamiento específico. Se han informado efectos psicológicos luego de la interrupción de corticosteroides; sin embargo, se desconoce la frecuencia. Se debe animar a los pacientes/cuidadores a buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha de ánimo depresivo o de ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben alertar de posibles perturbaciones psiquiátricas que puedan ocurrir, ya sea durante o inmediatamente después de la disminución gradual/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos del Sistema Nervioso

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con miastenia gravis.

Se han publicado informes de lipomatosis epidural en pacientes que reciben corticosteroides, normalmente con una administración a largo plazo en altas dosis.

Efectos Oculares

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).

Los corticosteroides deberán administrarse cautelosamente en pacientes con herpes simple ocular aguda, debido a la posibilidad de perforación de la córnea.



La administración prolongada de corticosteroides puede producir cataratas subcapsular posterior y catarata nuclear (particularmente en niños), exoftalmos, o un incremento en la presión intraocular, lo que puede derivar en glaucoma acompañado de un posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones secundarias fúngicas y virales del ojo se puede potenciar aún más en pacientes que reciben glucocorticoides.

Se ha asociado la terapia con corticosteroides a una coriorretinopatía serosa central, que puede provocar el desprendimiento de la retina.

Efectos Cardiacos

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados que presentan factores existentes de riesgo cardiovascular a efectos cardiovasculares adicionales, en el caso de que se utilicen altas dosis y ciclos prolongados.

En consecuencia, en tales pacientes se deben emplear los corticosteroides con sensatez y se debe poner atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardiaco adicional, si es que es necesario. La terapia de dosis baja puede reducir la incidencia de las complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticoides sistémicos deberán administrarse con cautela y solamente si es estrictamente necesario, en casos de insuficiencia cardiaca congestiva.

Efectos Vasculares

Se ha informado trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, a causa de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes que presenten o que puedan estar predispuestos a presentar trastornos tromboembólicos.

Los esteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides, de por sí, son los responsables de las úlceras pépticas halladas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica, de manera que a perforación o la hemorragia se pueden producir sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros signos o síntomas asociados a trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. El riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales aumenta en combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en colitis ulcerativa no específica, principalmente cuando exista la probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente.

Efectos Hepatobiliares

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la interrupción de la terapia. Por lo tanto, se necesita de un monitoreo adecuado.



La hidrocortisona puede tener un mayor efecto en los pacientes con hepatopatía, debido a que el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona disminuyen significativamente en estos pacientes.

Efectos Musculoesqueléticos

Se ha descrito miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticoesteroides, con alta frecuencia en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como bloqueadores neuromusculares (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios, y puede conducir a cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de creatinquinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de la suspensión de los corticoesteroides puede tardar semanas o años.

La osteoporosis se asocia generalmente a la administración a largo plazo y altas dosis de glucocorticoides. Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con osteoporosis.

Trastornos Renales y Urinarios

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas complementarias

La hidrocortisona puede provocar un aumento en la presión sanguínea, retención de sal y agua, y un aumento en la excreción de potasio. Puede que sea necesaria la restricción de sal en la dieta y la administración de suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión acerca del riesgo/beneficio en cada caso individual, la cual va desde la dosis y duración del tratamiento hasta si se debe administrar una terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides a fin de controlar la condición bajo tratamiento y, cuando la reducción en la posología sea posible, esta debe ser gradual.

El ácido acetilsalicílico y los agentes antiinflamatorios no esteroideos deberán administrarse cuidadosamente en conjunto con los corticosteroides.

Después de la administración de corticoesteroides sistémicos se han informado crisis de feocromocitoma, que pueden ser fatales. Los corticosteroides solamente se deben administrar a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación apropiada del riesgo/beneficio.

Administración en Niños

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de los niños bajo terapia prolongada con corticosteroides.

Se puede suprimir el crecimiento en niños a los que se les administra una terapia con glucocorticoides a largo plazo y con dosis divididas diarias. El uso de tal régimen deberá restringirse a las indicaciones más serias.



Los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

En niños, altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis.

Información sobre excipientes

Este producto 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

En estudios en animales se ha demostrado que los corticosteroides afectan la fertilidad.

Embarazo

Estudios realizados en animales revelaron que los corticoesteroides, incluida la hidrocortisona, administrados en altas dosis en las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen provocar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas. Ya que no se han realizado estudios de reproducción adecuados y bien controlados en humanos con hidrocortisona, este medicamento solamente se debe administrar durante el embarazo luego de una minuciosa evaluación de la proporción beneficio-riesgo de la madre y del feto.

Algunos corticoesteroides atraviesan fácilmente la placenta. Algunos estudios retrospectivos han demostrado un aumento en la incidencia de bajos pesos al nacer en infantes nacidos de madres que reciben corticosteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y se puede disminuir mediante la administración de bajas dosis de corticosteroides. Los infantes nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo, deberán ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal.

No se conocen los efectos de los corticoesteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

Se han observado cataratas en infantes que nacieron de madres tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.

Lactancia

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.

Este medicamento se debe administrar durante la lactancia solamente después de una minuciosa evaluación de la proporción beneficio-riesgo de la madre y del infante.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas:

Los efectos de los corticoesteroides sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria no se han evaluado sistemáticamente. Efectos indeseables, como síncope, vértigo y convulsiones son posibles luego del tratamiento con corticoesteroides. Si son afectados, los pacientes no deben conducir o usar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial puede variar de 20 a 240 mg de hidrocortisona por día, dependiendo de la patología que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad, será suficiente con dosis bajas; sin embargo, algunos pacientes específicos pueden requerir dosis iniciales más altas. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se observe

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una respuesta satisfactoria. Si después de cierto período de tiempo no hay una respuesta clínica apropiada, se debe suspender el tratamiento con tabletas de hidrocortisona y el paciente deberá transferirse a otra terapia apropiada.

Después de observar una respuesta favorable, la dosis de mantenimiento adecuada debe determinarse, disminuyendo gradualmente la dosis inicial hasta alcanzar la dosis más baja que mantendrá una respuesta clínica adecuada.

La dosis depende del tipo y severidad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente, y deberá monitorearse constantemente, incluso en las situaciones en las que se requiera un ajuste de la misma. Las situaciones en las que se necesita un ajuste de dosis, incluyen: cambios en el estado clínico secundario a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la capacidad de respuesta individual del paciente, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

La hidrocortisona se metaboliza a través de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A4. La enzima del CYP3A4 cataliza la 6 β -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico de Fase I esencial para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos también son sustratos del CYP3A4, algunos de los cuales han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticoides mediante la inducción (sobrerregulación) o inhibición de la enzima del CYP3A4.

INHIBIDORES DEL CYP3A4: son capaces de disminuir la depuración hepática y de aumentar las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. En presencia de un inhibidor del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina y jugo de toronja), puede que se necesite de la disminución de la dosis de hidrocortisona para evitar la toxicidad por esteroides.

INDUCTORES DEL CYP3A4: son capaces de aumentar la depuración hepática y de disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. En presencia de un inductor del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), puede que se necesite del aumento de la dosis de hidrocortisona para lograr la respuesta deseada.

SUSTRATOS DEL CYP3A4: en presencia de otro sustrato del CYP3A4, la depuración hepática de hidrocortisona puede verse afectada, en conjunto con los ajustes de posología correspondientes necesarios. Es posible que los eventos adversos asociados a la administración de cualquier medicamento solo se puedan producir más probablemente con la administración de forma simultánea.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR EL CYP3A4: otras interacciones y efectos que se pueden producir con la hidrocortisona se describen a continuación en la Tabla 1. La tabla 1 proporciona un listado y descripciones de las interacciones medicamentosas o efectos más comunes y/o clínicamente importantes de la hidrocortisona.

Tabla 1. Interacciones/efectos importantes del medicamento o sustancia con la Hidrocortisona



Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUBSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DEL CYP3A4
Anticoagulante (oral)	El efecto de los corticosteroides sobre los anticoagulantes orales es variable. Existen informes de efectos aumentados, así como de efectos disminuidos de anticoagulantes cuando se administran de forma simultánea con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación se deben monitorear con el fin de mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsionante - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4
Anticonvulsionantes - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTORES DEL CYP3A4
Anticolinérgicos - INHIBIDORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influenciar el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha informado una miopatía aguda con la administración concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, tales como medicamentos inhibidores neuromusculares (para información adicional, consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su Uso, Efectos Musculoesqueléticos). 2) Se ha informado un antagonismo de los efectos inhibidores neuromusculares del pancuronio y vecuronio en pacientes que reciben corticosteroides. Esta interacción se puede esperar por parte de todos los inhibidores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, puede que se necesite de ajustes en la posología de los agentes antidiabéticos.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antifúngicos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antivirales - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4 1) Los inhibidores de proteasa, tales como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y producir una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Inhibidores de la Aromatasa - AMINOGLUTEMIDA	La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutemida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Inhibidor de los canales de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4
Glucósido cardíaco - DIGOXINA	La administración concurrente de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad digitalica asociada a hipocaliemia. En todos los pacientes bajo cualquiera de estas combinaciones de terapia de medicamentos, se deben monitorear con atención las determinaciones de electrolito sérico, particularmente los



Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUBSTANCIA	Interacción/Efecto
	niveles de potasio.
Estrógenos (Incluyendo anticonceptivos orales que contengan estrógenos)	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4 Los estrógenos pueden potenciar los efectos de la hidrocortisona incrementando la concentración de transcortina y así disminuyendo la cantidad de hidrocortisona disponible para ser metabolizada. Se pueden requerir ajustes de dosis de hidrocortisona si los estrógenos son adicionados o retirados de un regimende dosificación estable.
- JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4 Se puede producir un aumento en la actividad de la ciclosporina y los corticosteroides cuando ambos se administran concurrentemente. Se han informado convulsiones con este tipo de administración concurrente.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATOS DEL CYP3A4
Antibacteriano Macrólido - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antibacteriano Macrólido - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
AINE - Altas dosis de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Puede que exista un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal y úlceras cuando los corticosteroides se administran con AINEs. 2) Los corticosteroides pueden aumentar la eliminación de las altas dosis de aspirinas, lo que puede derivar en una disminución en los niveles de salicilato sérico. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede derivar en un aumento en los niveles de salicilato sérico, lo que podría producir un riesgo elevado de toxicidad por salicilato.
Agentes Reductores de Potasio	Cuando los corticosteroides se administran de forma concomitante con agentes reductores de potasio (p. ej., diuréticos), se debe observar cuidadosamente a los pacientes en busca del desarrollo de hipocaliemia. Además, existe un aumento en el riesgo de hipocaliemia con la administración concurrente de corticosteroides en conjunto con anfotericina B, xantina, o agonistas beta2. Se han informados casos en los que la administración concomitante de anfotericina B e hidrocortisona estuvo seguida de dilatación cardíaca y de insuficiencia cardíaca congestiva.

Reacciones adversas:

NOTA: los siguientes eventos adversos son típicos de todos los corticoesteroides sistémicos. Su inclusión en esta lista no necesariamente indica que el evento específico se ha observado con este medicamento en particular.

Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección oportunista; Infección
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	Sarcoma de Kaposi (se ha informado en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides)
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Leucocitosis
<i>Trastornos del sistema</i>	Hipersensibilidad al medicamento; Reacción



Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
<i>inmune</i>	anafiláctica; Reacción anafilactoide,
<i>Trastornos endocrinos</i>	Cushingoide; Hipopituitarismo; Síndrome de supresión de esteroides
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Acidosis metabólica; Retención de sodio; Retención de fluidos; alcalosis hipocalémica; dislipidemia; Deterioro de la tolerancia a la glucosa; Aumento en los requerimientos de insulina (o de agentes hipoglucémicos orales en diabéticos); Lipomatosis; Aumento del apetito (que puede derivar en Aumento de peso)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastorno afectivo (incluidos Depresión, Animo eufórico, Inestabilidad emocional, Dependencia al medicamento y Pensamiento suicida); Trastorno psicótico (incluidos Manía, Delirio, Alucinación y Esquizofrenia); Trastorno Mental; Cambio de personalidad; Estado de confusión; Ansiedad; Cambios de humor; Comportamiento anormal; Insomnio; Irritabilidad.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Lipomatosis epidural; aumento de la presión intracraneana; Hipertensión intracraneana benigna; Convulsiones; Amnesia; Trastorno cognitivo; Mareos; Dolor de cabeza
<i>Trastornos oculares</i>	Coriorretinopatía serosa central; Catarata; Glaucoma Exoftalmos;
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)
<i>Trastornos vasculares</i>	Trombosis, Hipertensión, Hipotensión
<i>Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios</i>	Embolismo pulmonar, Síndrome del jadeo (ahogamiento); Hipo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia de úlcera péptica); perforación

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
	intestinal Hemorragia gástrica; Pancreatitis; Esofagitis; Distensión abdominal; Dolor abdominal; Diarrea; Dispepsia; Nauseas
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Angioedema; Hirsutismo; Petequias; Equimosis; Atrofia de la piel; Eritema; Hiperhidrosis; Estrías en la piel; Erupción; Prurito; Urticaria; Acné; Hipopigmentación de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Debilidad muscular; Mialgia; Miopatía; Atrofia muscular; Osteoporosis; Osteonecrosis; Fracturas patológicas; Artropatía neuropática; Artralgia; Retraso del crecimiento
<i>Trastornos del sistema reproductivo y senos</i>	Menstruación irregular
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</i>	Retraso en la cicatrización; Edema periférico; Fatiga; Malestar; Reacción en el lugar de la inyección
<i>Pruebas complementarias</i>	Aumento de la presión intraocular; Disminución de tolerancia a los carbohidratos; Disminución del potasio sérico; Aumento del calcio en la orina; Aumento de la alanina aminotransferasa; Aumento del aspartato aminotransferasa; Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre; Aumento de la urea en la sangre; Supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas*
<i>Heridas, envenenamiento y complicaciones procedimentales</i>	Fractura por compresión vertebral; Ruptura del tendón

No corresponde a un Término Preferido del MedDRA

Sobredosis:

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides. En caso de sobredosis, no se encuentra disponible un antídoto específico; el tratamiento es de apoyo y sintomático.

La hidrocortisona es dializable.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 9.1.3.0.N10.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.2 TIOGUANINA

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

Concentración:

40 mg de tioguanina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento de la leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica, leucemia granulocítica crónica.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en asociación con:

- La vacuna contra la fiebre amarilla.
- Fenitoína para la profilaxis.

Este medicamento generalmente no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Este medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la tioguanina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La tioguanina es un agente citotóxico.

El uso de este medicamento debe realizarse como parte de protocolos terapéuticos actualizados y por terapeutas experimentados en leucemia.

La tioguanina se puede usar en todas las etapas antes del tratamiento de mantenimiento: en ciclos cortos como la inducción, la consolidación o la intensificación.

La vacunación con una vacuna viva es probable que cause infecciones en individuos inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con una vacuna viva. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben vacunarse con la vacuna viva durante al menos tres meses después del final de la quimioterapia.

Efectos hematológicos

El tratamiento con tioguanina causa la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia. La anemia es menos frecuente.

La aplasia medular es fácilmente reversible si el tratamiento con tioguanina se interrumpe lo suficientemente pronto.

En los casos raros de pacientes con deficiencia genética de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tratados con tioguanina, está indicada una estrecha vigilancia debido a la posibilidad de un rápido desarrollo de la mielosupresión.

Este efecto hematológico se puede exacerbar al administrar de forma conjunta la inhibición de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.

Algunos laboratorios tienen pruebas para identificar la deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa. Pero no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave para desarrollar mielosupresión.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha vigilancia del hemograma. Después de la administración de la terapia de inducción en las leucemias mieloides agudas, con frecuencia se observa aplasia de la médula ósea. Es importante que se establezca un tratamiento y cuidado adecuados. Los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora son particularmente susceptibles a desarrollar infecciones. Durante la administración de la terapia de inducción, particularmente cuando ocurre una rápida lisis celular, el paciente debe ser manejado adecuadamente para prevenir la hiperuricemia, la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía renal. Hiperuricemia.

Vigilancia

Dado que la tioguanina es altamente mielosupresora, es necesario realizar recuentos sanguíneos durante la inducción de la remisión y monitorear de cerca a los pacientes durante su tratamiento.

A medida que el número de leucocitos y plaquetas continúa disminuyendo después de suspender el tratamiento, es necesario detener temporalmente la administración de tioguanina 40 mg.

Efectos hepaticos

El uso de tioguanina 40 mg, expone a los pacientes a un alto riesgo de toxicidad hepática que se manifiesta por daño endotelial vascular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tioguanina a largo plazo. Esta toxicidad hepática se observó en una proporción significativa de la población pediátrica tratada con tioguanina, como parte de la terapia de mantenimiento para la leucemia linfoide aguda u otro uso a largo plazo. Esta toxicidad hepática es más común en sujetos masculinos. Esta toxicidad hepática suele manifestarse por un síndrome clínico de enfermedad veno oclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y várices esofágicas). Las características histopatológicas relacionadas con esta toxicidad hepática son esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal.

En caso de toxicidad hepática demostrada, el tratamiento con tioguanina debe interrumpirse, ya que los signos clínicos y los síntomas relacionados con esta toxicidad son reversibles.

Vigilancia

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con hemogramas y controles semanales de la función hepática. Las manifestaciones tempranas de toxicidad hepática son signos de hipertensión portal, como la trombocitopenia desproporcionada con la neutropenia y la esplenomegalia.

Síndrome de Lesch-Nyhan

La enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa es responsable de convertir la tioguanina en su metabolito activo, por lo que es posible que los pacientes con esta enzima, como los que tienen síndrome de Lesch-Nyhan, sean resistentes a este medicamento. La resistencia a la azatioprina se ha demostrado en dos niños con síndrome de Lesch-Nyhan, azatioprina y tioguanina con un metabolito activo común.

Exposición UV



Los pacientes tratados con tioguanina son más sensibles al sol. La exposición al sol y la radiación UV deben ser limitadas y se debe recomendar a los pacientes que usen ropa protectora y se apliquen filtros solares con un alto factor de protección.

Intolerante a la lactosa

Los pacientes con intolerancia a la lactosa deben ser informados de que tioguanina 40 mg contiene una pequeña cantidad de lactosa. Este fármaco está contraindicado en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Debido a su mecanismo de acción, la tioguanina administrada durante el embarazo puede tener efectos perjudiciales en el embrión y el feto. El uso de ese medicamento debe evitarse tanto como sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Cada vez, será necesario evaluar los beneficios esperados del tratamiento para la madre en relación con los riesgos potenciales para el embrión y el feto.

Al igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se debe recomendar un método anticonceptivo eficaz si una de las personas de la pareja se trata con tioguanina 40 mg.

Alimentación

Ningún estudio ha demostrado el paso de tioguanina o sus metabolitos en la leche materna.

No se recomienda la lactancia materna en las madres tratadas con tioguanina 40 mg.

Fertilidad

Los signos de teratogenicidad de tioguanina 40 mg, en humanos son equívocos. Al igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se debe recomendar una anticoncepción eficaz si uno de sus compañeros recibe el tratamiento con el comprimido de tioguanina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles sobre el efecto de la tioguanina en la capacidad para conducir o usar máquinas. Los efectos farmacológicos del medicamento no predicen un efecto negativo en estas actividades.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación

La dosis exacta y la duración del tratamiento dependerán de la naturaleza y la dosis de otros agentes citotóxicos asociados con tioguanina 40 mg.

Adultos

En adultos y en la población pediátrica, se utilizaron dosis de 60 a 200 mg / m² de superficie corporal por día (en una o dos dosis).

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis más utilizadas en la población pediátrica son de 60 a 100 mg / m² de superficie corporal por día.

Ancianos

No hay una recomendación específica.

Tioaguanina 40 mg se usó en pacientes ancianos con leucemia aguda en dosis similares a las usadas en adultos.

Paciente con insuficiencia renal o hepática.

La dosis disminuirá en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes tratados con tioguanina a las dosis habituales y con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tienen un mayor riesgo de toxicidad grave. De ahí la necesidad generalmente de reducir las dosis. Sin embargo, la dosis de inicio óptima para pacientes homocigotos con deficiencia de TPMT no es fija.

La mayoría de los pacientes heterocigotos con deficiencia de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de tioguanina, pero algunos pueden necesitar una reducción de sus dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de pacientes con función hepática.

Modo de administración

Vía oral

Interacciones

Interacciones comunes a todos los citotóxicos.

Debido al aumento del riesgo trombótico de enfermedades tumorales, el uso de la terapia anticoagulante es común. La gran variabilidad de la coagulabilidad intraindividual durante estas condiciones, junto con la posibilidad de una interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, impone, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles INR.

Asociaciones contraindicadas.

Fenitoína (introducida en la profilaxis del efecto convulsivo de ciertos medicamentos contra el cáncer).

Riesgo de convulsiones al disminuir la absorción digestiva de fenitoína por parte del citostático.

Descrito para doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato.

Vacuna contra la fiebre amarilla.

Riesgo de enfermedad mortal de la vacuna generalizada.

Asociaciones desaconsejadas

Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla) Riesgo de enfermedad vacuna generalizada, posiblemente mortal.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunocomprometidos por la enfermedad subyacente.

Usar vacuna inactivada cuando esté presente (poliomielitis).

Asociaciones sujetas a precauciones de uso.

Fenitoína (en caso de tratamiento previo con quimioterapia).

Riesgo de convulsiones al disminuir la absorción digestiva de fenitoína por el citotóxico.

Descrito para doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato.

Combinar temporalmente una benzodiazepina anticonvulsiva.

Durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o radioterapia, aumenta el riesgo de supresión de la médula ósea.

Asociaciones a tener en cuenta.

Derivados 5-ASA

Mesalazina, olsalazina, sulfasalazina.

Ciclosporina (descrita para la doxorubicina, etopósido).

Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Tacrolimus (extrapolado de ciclosporina).

Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Asociaciones a no ser consideradas.

Alopurinol

La administración concomitante de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no requiere una reducción de la dosis de tioguanina, como es el caso de la mercaptopurina y la aziatioprina.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Tioguanina 40 mg generalmente se usa en combinación durante la quimioterapia. Como resultado, es difícil describir los efectos secundarios atribuibles a este medicamento solo.

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de frecuencia de los efectos adversos:

Muy común (> 1/10 es decir, 10%)

Frecuente (> 1/100, es decir, 1% y <1/10, es decir, <10%)

Poco frecuentes (> 1/1000, es decir, 0,1% y <1/100, es decir, <1%)

Raras (> 1/10 000, es decir, 0.01% y <1/1000, es decir, <0.1%)

Muy raros (<1 / 10,000 o <0.01%).

Sistemas de organos	Frecuencia	Efectos Indeseables
Trastornos hematológicos y enfermedades del sistema linfático.	Muy comun	Insuficiencia medular (incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia
Trastornos	Frecuente	Estomatitis, condición

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinales		gastrointestinal
	Raro	Necrosis gastrointestinal y perforación gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Muy comun	Enfermedad venooclusiva hepática: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis Hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas y trombocitopenia. Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y aumento de gamma-glutamil transferasa, ictericia, fibrosis portal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática.
	Raro	Necrosis hepática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Frecuente	Hiperuricemia
Trastornos renales y urinarios.	Frecuente	Hiperuricosuria y nefropatía urática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad

Descripción de una selección de eventos adversos:

Trastornos hepatobiliares

La toxicidad hepática se observa con frecuencia y se manifiesta por daño endotelial vascular después del tratamiento de mantenimiento o tratamiento prolongado con tioguanina; estas condiciones de uso están, por lo tanto, desalentadas.

Además, la toxicidad hepática manifiesta por la enfermedad veno-oclusiva (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia tierno, el aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o con signos y síntomas de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Pueden ocurrir niveles aumentados de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, así como ictericia. Las características histopatológicas asociadas con esta toxicidad en el hígado son una esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal.

Estos signos y síntomas de toxicidad hepática son reversibles al interrumpir el tratamiento con tioguanina a corto o largo plazo.

Se han notificado casos raros de necrosis hepática en pacientes tratados con altas dosis de tioguanina y anticonceptivos orales que consumen alcohol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

El informe de los efectos secundarios sospechosos después de la aprobación del medicamento es importante. Permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del fármaco.

Sobredosis

Síntomas y signos clínicos.



El principal efecto tóxico se observa en la médula ósea. La toxicidad hematológica suele ser mayor en la sobredosis crónica que en el caso de una ingestión única de tioguanina 40 mg.

Tratamiento

Como no hay un antídoto específico, será necesario controlar de cerca el hemograma y optar por un tratamiento adecuado que, según el caso, requiera una transfusión de sangre. El manejo adicional debe seguir las indicaciones clínicas o recomendaciones del centro nacional de control de envenenamientos.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10

3.1.13.3 CLORHIDRATO DE MEPIVACAÍNA Y ADRENALINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Clorhidrato de Mepivacaína y Adrenalina en la siguiente presentación y forma farmacéutica

PRINCIPIO ACTIVO:
Clorhidrato de Mepivacaína y Adrenalina

CONCENTRACIÓN:

Un cartucho de 1,8 ml de solución inyectable contiene 36 mg de Clorhidrato de Mepivacaína y 0,018 mg de Adrenalina (Mepivacaína clorhidrato 2% con Adrenalina 1:100.000)

FORMA FARMACÉUTICA:
Solución inyectable

INDICACIONES:

Anestésico local en la práctica odontoestomatológica.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Niños menores de 4 años (aproximadamente 20 kg de peso corporal).
No debe aplicarse en dedos por cuanto puede producir lesiones de isquemia produciendo así gangrena.

Relacionadas con la Mepivacaína:

- Trastornos severos de la conducción cardíaca.
- Epilepsia no controlada.

Relacionadas con la adrenalina:

- Hipertensión no controlada / severa.
- Cardiopatía isquémica grave.
- Taquiarritmias persistentes / severas.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tirotoxicosis.
- Feocromocitoma.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Advertencias especiales

Este medicamento debe usarse con precaución en los siguientes pacientes:

Pacientes con enfermedades cardiovasculares :

- Enfermedades vasculares periféricas
- Arritmias principalmente de origen ventricular.
- Insuficiencia cardíaca
- Hipotensión.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con función cardíaca reducida, ya que compensan de forma no adecuada la prolongación de la conducción auriculoventricular.

Pacientes epilépticos:

Debido a sus efectos convulsivos, todos los anestésicos locales deben usarse con precaución.

En pacientes con epilepsia no controlada.

Pacientes con enfermedad hepática:

Se debe usar la dosis más baja para una anestesia efectiva

Pacientes con enfermedad renal:

Se debe usar la dosis más baja para una anestesia efectiva

Pacientes que reciben terapia antiplaquetaria / anticoagulante:

Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de hemorragia grave después de la perforación accidental de un vaso y durante la cirugía oro-maxilofacial. La vigilancia del INR (International Normalized Ratio) debe aumentarse en pacientes con anticoagulantes.

Pacientes con diabetes no controlada:

Este medicamento debe usarse con precaución debido al efecto hiperglucémico de la adrenalina.

Pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo cerrado agudo:

Este medicamento debe usarse con precaución debido a la presencia de adrenalina.

Pacientes de edad avanzada:

Las dosis deben reducirse en pacientes mayores de 70 años (sin datos clínicos).

Este medicamento debe usarse de manera segura y efectiva, en condiciones apropiadas:



Los efectos del anestésico local pueden reducirse cuando este medicamento se inyecta en un área con inflamación o infección.

Existe el riesgo de lesiones por mordedura (labios, mejillas, mucosas y lengua), especialmente en niños; Se debe advertir al paciente que debe evitar masticar chicle o comer hasta que recupere las sensaciones normales.

Existe el riesgo de necrosis local en pacientes hipertensos o diabéticos.

Este medicamento contiene metabisulfito de potasio, un sulfito que rara vez puede causar reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho. Por lo tanto, se considera esencialmente "libre de sodio".

Precauciones de empleo

El uso de este producto requiere primero:

- Preguntar al paciente sobre su campo, tratamientos actuales e historial médico.
- Mantener contacto verbal con el paciente.
- Tenga listo un kit de reanimación.

Riesgo asociado con la inyección intravascular accidental:

Una inyección intravascular accidental (es decir, una inyección intravenosa inadvertida en la circulación sistémica, una inyección intravenosa o intraarterial en el área de la cabeza y el cuello) puede estar asociada con reacciones adversas graves, como convulsiones, seguidas de depresión cardiorrespiratoria y sistema nervioso central y coma, que progresa a paro respiratorio y circulatorio, debido al aumento repentino de los niveles de adrenalina y mepivacaína en la circulación sistémica.

Por lo tanto, para garantizar que la aguja no entre en un vaso sanguíneo durante la inyección, la aspiración debe realizarse antes de inyectar el anestésico local. Sin embargo, la ausencia de sangre en la jeringa no garantiza que se haya evitado la inyección intravascular.

Riesgo asociado con una inyección intraneural accidental:

La inyección intraneural accidental puede causar un movimiento retrógrado del medicamento a lo largo del nervio.

Para evitar las inyecciones intraneurales y prevenir el daño nervioso relacionado con el bloqueo nervioso, la aguja siempre debe retirarse ligeramente si el paciente siente una sensación de descarga eléctrica durante la inyección, o si la inyección es particularmente dolorosa. En caso de lesión nerviosa causada por la aguja, el efecto neurotóxico puede verse agravado por la potencial neurotoxicidad química de la mepivacaína y la presencia de epinefrina, que puede afectar el flujo sanguíneo perineural y evitar la evacuación de la mepivacaína a nivel local.

Riesgo de miocardiopatía de Takotsubo o miocardiopatía por estrés:

Se han notificado casos de miocardiopatía por estrés inducida por inyección de catecolaminas.



Debido a la presencia de epinefrina, se deben aumentar las precauciones y la monitorización en los siguientes casos: pacientes previos a la intervención o condiciones de uso que puedan contribuir al paso sistémico de epinefrina, por ejemplo: administración de adrenalina una dosis más alta que la dosis recomendada o inyección intravascular accidental.

Si el dentista es consciente de tales condiciones subyacentes en un paciente que requiere anestesia dental, tendrá que tener esto en cuenta.

El uso concomitante de otros medicamentos puede requerir un control adicional.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos en mujeres embarazadas y no hay informes en la literatura de mujeres embarazadas que recibieron inyecciones de mepivacaína 20 mg / ml más adrenalina 0.01 mg / ml. Los estudios en animales no indican ningún efecto directo o indirecto con respecto a los efectos tóxicos en la reproducción.

Por lo tanto, como precaución, es mejor evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Alimentación

No se han incluido madres lactantes en estudios clínicos sobre este producto. Los únicos datos publicados se refieren al paso seguro de la lidocaína a la leche materna. Sin embargo, dada la falta de datos para la mepivacaína, no se pueden descartar los riesgos para los recién nacidos y los lactantes. Por lo tanto, se recomienda que las madres lactantes se abstengan de amamantar dentro de las siguientes 10 horas de anestesia con este medicamento.

Fertilidad

No se han reportado datos relevantes sobre los efectos tóxicos de la mepivacaína en la fertilidad en animales. Hasta ahora, no hay información disponible en humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La mepivacaína combinada con adrenalina puede tener un efecto menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos, visión borrosa y astenia después de la administración de mepivacaína / adrenalina. Los pacientes con estos síntomas no deben conducir u operar maquinaria hasta que los mismos hayan desaparecido.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Uso reservado para odontólogos y estomatólogos.

Dosificación

Adultos

Dado que la ausencia de dolor depende de la sensibilidad individual del paciente, se debe usar la dosis más pequeña para una anestesia efectiva.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para una cirugía de rutina, la dosis habitual en el adulto es un cartucho, pero un volumen menor puede ser suficiente para garantizar una anestesia efectiva. Si el odontólogo lo considera necesario, podrá usar más cartuchos durante los procedimientos más complejos, respetando la dosis máxima recomendada.

En un adulto sano que pesa 70 kg, la dosis máxima de mepivacaína administrada por infiltración submucosa y / o bloqueo neuronal no debe exceder 4.4 mg / kg (0.22 ml / kg) de peso corporal con una dosis absoluta 300 mg de clorhidrato de mepivacaína por sesión.

Las dosis máximas recomendadas se enumeran en la tabla a continuación de acuerdo con el volumen del cartucho y el peso del paciente.

<i>Peso (kg)</i>	<i>Dosis de clorhidrato de mepivacaína (mg)</i>	<i>Dosis de adrenalina (mg)</i>	<i>Volumen (ml)</i>	<i>Equivalente en número de cartuchos</i> <i>1,8 ml</i>
60	264	0,132	13.2	7
≥70	300	0150	15.0	8

Población pediátrica

Según la Conferencia Europea de Consenso Pediátrico, la inyección no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 4 años.

Pacientes de 4 años de edad (aproximadamente 20 kg de peso corporal).

Dosis terapéutica recomendada:

Se deben utilizar precauciones especiales en la población pediátrica. La técnica de anestesia debe elegirse cuidadosamente y evitar técnicas dolorosas. El comportamiento del niño durante el procedimiento debe ser monitoreado cuidadosamente.

Para una cirugía de rutina, la dosis habitual en niños es un cartucho, pero un volumen menor puede ser suficiente para garantizar una anestesia efectiva. Si el odontólogo lo considera necesario, podrá usar más cartuchos durante los procedimientos más complejos, respetando la dosis máxima recomendada.

La dosis promedio que se espera en los niños es de 0,5 mg de clorhidrato de mepivacaína (0,025 ml de solución anestésica) por kilogramo de peso corporal.

Dosis máxima recomendada:

No exceda el equivalente de 3 mg de clorhidrato de mepivacaína / kg (0,15 ml de mepivacaína / kg) de peso corporal.

La dosis máxima recomendada se muestra en esta tabla:

<i>Peso (kg)</i>	<i>Dosis de clorhidrato de mepivacaína (mg)</i>	<i>Dosis de adrenalina (mg)</i>	<i>Volumen (ml)</i>	<i>Equivalente en número de cartuchos</i> <i>1,8 ml</i>
20	60	0030	3.0	2
30	90	0045	4.5	2
40	120	0.06	6	3
50	150	0075	7.5	4



Poblaciones Especiales

En ausencia de datos clínicos, se debe tener especial cuidado en administrar la dosis más baja para una anestesia efectiva en:

- Los ancianos
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Modo de administración

Infiltración y uso perineural en la cavidad oral.

Antes de la inyección, siempre se recomienda la aspiración para evitar la inyección intravascular.

Pueden ocurrir reacciones sistémicas importantes después de una inyección intravascular accidental. Se pueden evitar en la mayoría de los casos aspirando y luego inyectando lentamente: la velocidad de inyección no debe exceder 1 ml de solución por minuto.

Para evitar cualquier riesgo de infección (hepatitis), las jeringas y agujas utilizadas para aspirar la solución deben ser nuevas y estériles.

Uso individual Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

Este medicamento no debe usarse si está nublado o si ha cambiado de color.

INTERACCIONES:

Debido a la presencia de adrenalina:

Asociaciones no recomendadas:

Asociaciones sujetas a precauciones de uso:

Anestésicos volátiles halogenados:

Deben usarse dosis reducidas de este medicamento debido a la sensibilización del corazón a los efectos arritmogénicos de las catecolaminas: riesgo de arritmias ventriculares graves.

Los parámetros hemodinámicos del paciente deben ser monitoreados de cerca.

Antidepresivos tricíclicos (ATC) (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, maprotilina y protriptilina):

La dosis y la tasa de administración de estos medicamento deben reducirse debido al aumento de la actividad de adrenalina.

Se recomienda una estrecha monitorización cardiovascular.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) [inhibidores selectivos de A (como brofaromina, moclobemida o toloxatona) e inhibidores no selectivos (como fenelzina, tranilcipromina o linezolid), tranilcipromina, linezolid):



Usar bajo estricto control médico debido al aumento del potencial de los efectos de la adrenalina.

Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) (por ejemplo, venlafaxina, milnacipran):

La dosis y la tasa de administración de este medicamento deben reducirse debido a los efectos aditivos o sinérgicos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Se recomienda la monitorización cardiovascular (preferiblemente ECG).

SOBREDOSIS

Tipos de sobredosis

La sobredosis de anestésico local en sentido amplio a menudo se usa para describir:

- Sobredosis absoluta,
- Sobredosis relativa como:
 - Inyección accidental en un vaso sanguíneo, o
 - Absorción anormalmente rápida en la circulación sistémica, o
 - Retraso en el metabolismo y eliminación del medicamento.

Sintomatología

Síntomas relacionados con la mepivacaína:

Estos síntomas dependen de la dosis y tienen una gravedad progresiva en las manifestaciones neurológicas, seguidos de toxicidad vascular, respiratoria y, en última instancia, cardíaca.

Síntomas relacionados con la adrenalina:

Una sobredosis de adrenalina puede provocar efectos cardiovasculares.

Tratamiento de sobredosis

La presencia de equipos de reanimación debe confirmarse antes de iniciar la anestesia dental con anestésicos locales.

Si se sospechan signos de toxicidad grave, la inyección de este medicamento debe suspenderse de inmediato.

El oxígeno debe administrarse de inmediato, si es necesario con ventilación asistida.

Cambie la posición del paciente para que esté acostado si es necesario.

En caso de paro cardíaco, la reanimación cardiopulmonar debe iniciarse de inmediato.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad.

Los efectos adversos después de la administración de mepivacaína / adrenalina son similares a los observados con otros anestésicos locales de tipo amida combinados con vasoconstrictores. En general, estos efectos adversos dependen de la dosis y pueden ocurrir debido a niveles plasmáticos elevados después de una sobredosis, una absorción más rápida o una inyección intravascular accidental. También pueden ocurrir



después de una reacción de hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia reducida en un paciente. Los trastornos neurológicos, cardíacos o vasculares son los efectos secundarios más comunes.

Los principales efectos adversos suelen ser sistémicos. La presencia de adrenalina aumenta el perfil de seguridad del producto por sus efectos simpaticomiméticos.

Tabla de efectos adversos.

Esta lista de reacciones adversas se basa en informes espontáneos, estudios clínicos y publicaciones científicas.

Por convención, se utilizan los siguientes grupos de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<10,000$) e "indeterminado" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema de órganos MedDRA	frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones.	indeterminado	gingivitis
Trastornos del sistema inmunitario.	raro	hipersensibilidad Reacciones anafilácticas / anafilactoides
Trastornos psiquiátricos	indeterminado	Confusión, desorientación Ansiedad / nerviosismo / impaciencia, agitación, estado de ánimo eufórico, logorrea
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	cefalea
	raro	Neuropatía ³ : Neuralgia (dolor neuropático) Hipoestesia / entumecimiento Disestesia de los <i>cuales</i> Disgeusia (p. Ej., Sabor metálico, trastorno del gusto) ageusia Síndrome de Horner (ptosis de los párpados, enoftalmia, miosis) Temblores, nistagmo, mareos
	Muy raro	Parestesia (sensación de ardor, hormigueo y hormigueo en la piel sin causa física aparente)
	indeterminado	La depresión severa del SNC: La pérdida de la conciencia Coma Convulsiones (incluidas convulsiones tónicas clónicas) Presíncope, síncope Pérdida de equilibrio (desequilibrio) Dificultad para hablar (es decir, disartria) Somnolencia
Trastornos oculares	indeterminado	Amaurosis, ceguera temporal. Diplopía, midriasis Miosis, discapacidad visual Problemas de visión Problema de acomodación
Afecciones del oído	indeterminado	Incomodidad auditiva



Clase de sistema de órganos MedDRA y del laberinto.	frecuencia	Reacciones adversas
		tinnitus hiperacusia mareo
Condiciones del corazón	frecuente	palpitaciones
	raro	Trastornos de la conducción, bloqueos auriculoventriculares, bradiarritmias, taquicardia, bradicardia
	indeterminado	Paro cardíaco, depresión miocárdica, Taquiarritmia (que abarca extrasístoles y fibrilaciones ventriculares) ⁵ Angina de pecho ⁶
Trastornos vasculares	común	Hipertensión, hipotensión (con riesgo de colapso circulatorio) Palidez (local, regional, general)
	indeterminado	Vasoconstricción, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	raro	disnea Broncoespasmo / asma ²
	indeterminado	Depresión respiratoria Apnea (paro respiratorio), Hipoxia ⁷ (incluyendo cerebral), Taquipnea, bradipnea, hipercapnea ⁷ , disfonía bostezo (ronquera ¹)
Trastornos gastrointestinales.	raro	Vómitos, náuseas
	Muy raro	Parestesia oral (y perioral)
	indeterminado	Ulceración / necrosis ⁸ Hinchazón ⁹ de la lengua, los labios o las encías Disfagia ¹ , exfoliación / úlcera gingival / mucosa oral (descamación) Estomatitis, glositis Hipersecreción salival Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	raro	Angioedema (cara / lengua / labios / garganta / laringe / edema periorbital) ¹ Urticaria, erupción prurito, eritema
	indeterminado	Hinchazón de la cara hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.	indeterminado	Trismo, contracciones musculares
Trastornos y enfermedades generales del sitio de administración.	raro	Dolor. Dolor en el sitio de inyección. Hematoma en el sitio de inyección.
	indeterminado	Hinchazón local. Hinchazón en el sitio de inyección. malestar escalofríos temblores, Sensación de calor, sensación de frío. Astenia, molestias
Lesiones, intoxicaciones y	raro	Lesiones neurológicas Dolor durante el procedimiento.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema de órganos MedDRA	frecuencia	Reacciones adversas
complicaciones de procedimiento.		Dolor después del procedimiento

Descripción detallada de algunos efectos adversos.

1 Angioedema, incluido el edema de la cara / lengua / labios / garganta / laringe / edema periorbitario. El edema laringofaríngeo suele ir acompañado de ronquera y / o disfagia.

2 El broncoespasmo (broncoconstricción) generalmente ocurre con disnea.

3 Estos trastornos neurológicos pueden ocurrir con varios síntomas de sensaciones anormales (es decir, parestesia, hipoestesia, disestesia, hiperestesia, etc.) de los labios, la lengua y los tejidos orales.

4 Estos efectos sobre el sistema nervioso se deben a la presencia de anestésico local / vasoconstrictor a concentraciones excesivas regional o en la circulación sistémica.

5 Esto se produce sobre todo en pacientes con un problema cardíaco subyacente o por tomar algunos medicamentos.

6 En pacientes predispuestos o con alto riesgo de cardiopatía isquémica.

7 hipoxia e hipercapnia son secundarios a la depresión y / o la epilepsia respiratoria y agotamiento muscular continua.

8 La ulceración y la necrosis de los tejidos blandos pueden ocurrir como resultado del efecto vasoconstrictor local excesivo

9 Esto ocurre por una mordida o masticación accidental de los labios o la lengua mientras persiste la anestesia.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es similar para niños y adolescentes de 4 a 18 años y adultos.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.6.0.0.N20

3.1.13.4 LIDOCAÍNA BASE / HIDROCORTISONA ACETATO

Expediente : 39293
Radicado : 2016178234
Fecha : 12/12/2016

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información Farmacológica del producto LIDOPROCTO® SUPOSITORIOS con los principios activos Lidocaína base / Hidrocortisona acetato en la siguiente concentración y forma farmacéutica: cada supositorio contiene 60 mg de lidocaína base y 5 mg de hidrocortisona acetato.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Lidocaína base / Hidrocortisona acetato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada supositorio contiene 60 mg de lidocaína base y 5 mg de hidrocortisona acetato.

Forma farmacéutica:

Supositorio.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de hemorroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lidocaína, a la hidrocortisona acetato o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los anestésicos locales.

Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas.

Advertencias y precauciones:

El tratamiento debe ser de corta duración; Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe detenerse y es esencial un examen proctológico.

Este tratamiento no está indicado en las enfermedades anales de origen bacteriano, fúngico, viral o parasitaria en ausencia de terapia anti-infeccioso específico.

La administración de este producto no exime el tratamiento específico de la enfermedad anal.

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

Los corticoesteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Dosis farmacológicas de corticoesteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticoesteroides.



Debido a que los glucocorticoesteroides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoesteroides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticoesteroides en pacientes con hipotiroidismo.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticoesteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Población pediátrica: no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información acerca de su eficacia y seguridad.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento contiene acetato de hidrocortisona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control anti-dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se han descrito efectos sobre el feto/recién nacido (retraso del crecimiento intrauterino, supresión corticosuprarrenal, paladar hendido) tras la administración sistémica de dosis elevadas de corticosteroides. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que, posiblemente, podría existir un aumento del riesgo de hendiduras nasales en recién nacidos de mujeres tratadas con glucocorticosteroides sistémicos durante el primer trimestre del embarazo. No hay suficientes datos sobre el uso de glucocorticosteroides tópicos durante el embarazo, sin embargo, es de esperar un menor riesgo debido a que la biodisponibilidad de los glucocorticosteroides que se aplican tópicamente es muy baja.

Por lo tanto, este medicamento sólo debe utilizarse en el embarazo cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos para el feto.

Lactancia:

Los corticosteroides administrados sistémicamente se excretan en la leche materna. Por lo que se deberá realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo/beneficio previo a la administración del medicamento a madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Uno a dos supositorios vía rectal al día. No deben ser usados más de 5 supositorios en un período de 24 horas.

Población pediátrica: no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información acerca de su eficacia y seguridad.

Vía de administración:

Rectal

Interacciones:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso simultáneo de lidocaína con vernakalant puede aumentar el riesgo de flutter auricular y otros eventos cardiovasculares.

El uso simultáneo con dihidroergotamina puede resultar en una elevación extrema de la presión arterial.

El uso concomitante con saquinavir puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares.

Con dronedarona puede generar taquicardia ventricular específica.

Se puede incrementar la toxicidad de la lidocaína si esta es administrada con propranolol, amiodarona, metoprolol, nadolol, lopinavir o amprenavir.

Se puede incrementar la toxicidad de succinilcolina si es administrada con lidocaína.

Existe una interacción mayor documentada sobre el posible incremento del efecto hipnótico del propofol, si es administrado con lidocaína.

El uso concomitante de lidocaína y arbutamina incrementa el riesgo de arritmias cardíacas.

El uso simultáneo de lidocaína y fenitoína puede generar un efecto aditivo de depresión cardíaca y disminución de la concentración sérica de lidocaína.

Se puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad si es administrada lidocaína con atazanavir.

La lidocaína puede alterar el examen de creatinina sérica al aumentar su valor por interferencias en el ensayo.

La hidrocortisona con bemiparina o nadroparina puede incrementar el riesgo de sangrado.

La administración concomitante de vacunas de rotavirus e hidrocortisona puede incrementar el riesgo de infección por el rotavirus.

Reacciones adversas:

- Trastornos cardiovasculares: hipotensión, paro cardíaco, arritmia cardíaca.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: metahemoglobinemia.
- Trastornos musculo-esqueléticos: osteoporosis.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.
- Trastornos endocrinos: Síndrome de Cushing, hiperglicemia.
- Trastornos oculares: glaucoma, cataratas.
- Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 7.8.0.0.N40

3.1.13.5 LIDOCAÍNA CLORHIDRATO 1% / EPINEFRINA 1:200.000

Expediente : 43737
Radicado : 2017029207
Fecha : 03/03/2017

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información Farmacológica del producto Lidocaína 1% Epinefrina 1:200.000 con los principios activos: cada 10 mL de solución contiene lidocaína clorhidrato monohidrato equivalente a lidocaína clorhidrato 100,00 mg y epinefrina bitartrato equivalente a epinefrina base 50,00 mcg.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos lidocaína clorhidrato 1% y epinefrina 1:200.000 en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mL de solución contiene 10 mg de lidocaína clorhidrato y 0.005 mg de epinefrina.

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable.

Indicaciones:

Anestesia local por infiltración y bloqueo nervioso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los anestésicos locales, a la epinefrina o a cualquier otro componente del producto.

Enfermedad hepática severa.

Angina de pecho inestable.

Infarto de miocardio reciente.

Cirugía reciente de la arteria coronaria por bypass.

Arritmias refractivas y taquicardia paroxística o arritmia continúa de alta frecuencia.

Hipertensión severa no tratada o no controlada.

Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada o no controlada.

Asma bronquial severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este producto solo debe ser utilizado por profesionales con experiencia en anestesia y en técnicas de reanimación o bajo su supervisión.

En general, antes de la inyección, se debe asegurar que todo el equipo de reanimación de emergencia y medicamentos para el tratamiento de reacciones adversas está disponible al instante. En caso de bloqueos mayores se deberá insertar una cánula intravenosa antes de inyectar el anestésico local. Como todos los agentes anestésicos locales, la lidocaína puede provocar efectos tóxicos agudos sobre el sistema cardiovascular y sistema nervioso central cuando se producen altas concentraciones en sangre, especialmente después de una administración intravascular extensa.

Debido a que los anestésicos locales tipo amida se metabolizan en el hígado, este producto debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes que padezcan enfermedad hepática severa, presentan riesgo de desarrollar concentraciones plasmáticas tóxicas de lidocaína debido a su incapacidad de metabolizar los anestésicos locales.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal, debido a que se puede acumular el anestésico o sus metabolitos. La acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

El paciente debe ser alertado de la posibilidad de lesiones por mordedura involuntaria de los labios, lengua y mucosa bucal mientras estas estructuras están anestesiadas. Por tanto, la ingestión de alimentos se debe posponer hasta que reaparezca la sensibilidad.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en caso de:

- Pacientes de edad avanzada y debilitados de forma general.
- Pacientes con arteriosclerosis, defectos de la coagulación, diabetes mellitus.
- Pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente asma alérgica, feocromocitoma, glaucoma de ángulo estrecho, tirotoxicosis
- Pacientes con bloqueo AV II o III puesto que el anestésico local puede reducir la conductividad del miocardio.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia o deterioro de la función respiratoria.
- Pacientes con epilepsia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas del sistema nervioso central. Se debe considerar un aumento en la tendencia a las convulsiones incluso con dosis por debajo de la máxima.
- Pacientes con coagulopatía. El tratamiento con anticoagulantes (p.ej. heparina), AINE o sustitutos de plasma aumentan la tendencia a hemorragias. Las lesiones accidentales de los vasos sanguíneos pueden provocar hemorragias graves. En caso necesario se deberá comprobar el tiempo de sangrado y de tromboplastina parcial activada (TTPa), la prueba rápida y el recuento de plaquetas.
- Pacientes con miastenia gravis.
- Tercer trimestre del embarazo.
- En niños menores de 4 años ya que los datos de seguridad y eficacia son limitados. No está recomendada para uso en recién nacidos.

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona) deben ser vigilados estrechamente, y debe plantearse una monitorización del electrocardiograma (ECG) ya que los efectos cardíacos de lidocaína y de los fármacos antiarrítmicos de clase III pueden ser acumulativos.

Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos o fenotiacinas. Asimismo, se administrará con precaución a pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes no cardioselectivos, debido al riesgo de precipitación de crisis hipertensivas y bradicardia severa.

Existen informes posteriores a la comercialización sobre casos de condrolisis en pacientes que recibieron perfusión intra-articular postoperatoria continua de anestésicos locales. En la mayoría de los casos de condrolisis referidos estaba implicada la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la incoherencia existente en la bibliografía científica en relación con el mecanismo de acción no se ha establecido una causalidad. La perfusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para lidocaína.

La anestesia epidural puede provocar efectos adversos graves tales como depresión cardiovascular, especialmente en los casos de hipovolemia concomitante. Siempre se debe tener precaución en pacientes con una función cardiovascular reducida.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. Este riesgo se puede reducir mediante la administración intravenosa de soluciones cristaloides o coloidales. La hipotensión se debe tratar inmediatamente.

El bloqueo paracervical puede causar en ocasiones bradicardia o taquicardia fetal y es necesario monitorizar estrechamente la frecuencia cardíaca del feto.

Las lesiones nerviosas traumáticas y/o los efectos tóxicos locales en músculos y nervios son causados principalmente por la inyección de anestésicos locales. La

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extensión de estas lesiones tisulares depende de la magnitud del traumatismo, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, debe usarse la mínima dosis eficaz.

Se debe evitar la inyección de anestésicos locales en áreas infectadas o inflamadas, debido al incremento en la absorción sistémica ocasionado por un mayor flujo sanguíneo y la disminución del efecto por el pH más bajo de tejido infectado.

Durante los procedimientos anestésicos en la región de cuello y cabeza los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de efectos tóxicos del fármaco en el sistema nervioso central incluso a dosis bajas.

Raramente, las inyecciones retro-oculares pueden alcanzar el espacio subaracnoideo craneal, provocando reacciones intensas/graves que incluyen colapso cardiovascular, apnea, convulsiones y ceguera transitoria.

Las inyecciones retro y perioculares de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción motora ocular persistente. Las causas principales incluyen traumatismo y/o efectos tóxicos locales en músculos y/o nervios.

Lidocaína intramuscular puede aumentar las concentraciones de la creatinina fosfocinasa, que pueden interferir con el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.

Se ha mostrado que la lidocaína es porfirinogénica en animales y no debe administrarse a pacientes con porfiria aguda salvo que sea absolutamente inevitable. Se deben extremar las precauciones en todos los pacientes con porfiria.

No debe aplicarse en terminales como dedos, por cuanto la isquemia producida puede conducir a gangrena.

Debe administrarse la dosis más baja posible que produzca el efecto deseado y debe ajustarse individualmente a las particularidades de cada caso.

La lidocaína está indicada en adultos y niños. Sin embargo, se debe utilizar con especial precaución en niños menores de cuatro años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población.

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio como excipiente, que puede causar reacciones de hipersensibilidad (tipo anafiláctico y broncoespasmo), especialmente en pacientes que presenten un historial asmático o alérgico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lidocaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican directamente o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Por lo tanto, no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna, pero en cantidades tan bajas que en general no hay riesgo para el neonato. No existen datos sobre la excreción de epinefrina en la leche materna, pero es poco probable que afecte al neonato, por lo que lidocaína 1% con epinefrina 1:200.000 puede utilizarse durante el periodo de lactancia.



Fertilidad

No se dispone de datos sobre su efecto en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la dosis y la forma de administración, la lidocaína puede tener un efecto transitorio en la función motora y la coordinación, influyendo en la capa para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que eviten estas actividades hasta que se haya restablecido por completo la función normal.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis a administrar varía en función del área que tiene que ser anestesiada, de la vascularización de los tejidos y de la técnica anestésica a utilizar. La administración debe realizarse lentamente.

La lidocaína está indicada en adultos y niños. Sin embargo, se debe utilizar con especial precaución en niños menores de cuatro años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población.

- **Adultos**

Las dosis recomendadas de lidocaína en adultos se mencionan a continuación, aunque pueden usarse otros volúmenes y concentraciones siempre que no se excedan las dosis máximas. La dosis se ajusta según la respuesta del paciente y el lugar de administración. La dosis máxima en 24 horas es de 500 mg, no debiendo exceder en ningún caso la dosis de 7 mg/kg de peso corporal.

- **Anestesia Infiltrativa (terminal):** 1 ml de solución inyectable de lidocaína al 1% con epinefrina 1:200.000 para una dosis total de 10 mg.

- **Anestesia Troncular:** 1,5 a 2 ml de solución inyectable de lidocaína al 1% con epinefrina 1:200.000 para una dosis total de 15 - 20 mg.

- **Población pediátrica**

Las dosis se calculan de forma individual de acuerdo con la edad y el peso corporal del paciente y la naturaleza del procedimiento. La técnica de anestesia debe seleccionarse cuidadosamente y se deben evitar aquellas técnicas que sean dolorosas. El comportamiento del niño debe monitorizarse estrechamente durante el tratamiento. La dosis media que se debe administrar se encuentra en el rango de 20 mg a 30 mg de lidocaína por sesión. La dosis en mg de lidocaína que se puede administrar a niños también se puede calcular mediante la expresión: peso del niño (en kilogramos) x 1,33.

La dosis máxima recomendada es 3-5 mg/kg de peso corporal. Para prevenir la toxicidad sistémica siempre debe usarse la concentración efectiva más baja y la menor dosis efectiva.

Se debe utilizar con especial precaución en niños menores de cuatro años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia del producto en esta población. Lidocaína inyectable no está recomendada para uso en recién nacidos. En este grupo de edad se desconoce la concentración óptima de lidocaína en suero necesaria para evitar efectos tóxicos tales como convulsiones y arritmias cardíacas.

- **Poblaciones especiales**

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática y en pacientes de edad avanzada se debe reducir la dosis acorde con la edad y el estado físico del paciente.

Vía de administración:

Subcutánea

Intradérmica



Perineural

Interacciones:

- El efecto vasodepresor de los vasoconstrictores de tipo simpaticomimético (p. ej. epinefrina) puede verse intensificado por los antidepresivos tricíclicos o por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Puede producir hipertensión prolongada severa.
- Las fenotiacinas y butirofenonas pueden reducir o revertir el efecto vasopresor de epinefrina. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de epinefrina con estos fármacos. Si fuera necesario un tratamiento conjunto, se debería realizar monitorización cuidadosa del paciente.
- No debe administrarse a pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes no-cardioselectivos (propranolol), debido al riesgo de precipitación de crisis hipertensivas y bradicardia severa.
- El uso simultáneo con medicamentos que producen depresión del SNC, incluyendo aquellos que se usan normalmente como suplemento de la anestesia local, puede dar lugar a efectos depresores aditivos, por lo que se recomienda prestar atención a la dosificación de cada fármaco.
- Los anestésicos locales pueden liberar iones de metales pesados de soluciones desinfectantes que los contienen. Se deben tomar medidas preventivas si se usan estas soluciones para desinfectar las membranas mucosas antes de la administración del anestésico, ya que los iones liberados pueden producir una gran irritación local, hinchazón y edema.
- El uso simultáneo de bloqueantes beta-adrenérgicos con lidocaína puede hacer más lento el metabolismo de la lidocaína, debido al menor flujo de sangre hepático, lo que da lugar a que aumente el riesgo de toxicidad por lidocaína.
- La cimetidina puede inhibir el metabolismo hepático de la lidocaína, lo que conduce a un aumento del riesgo de toxicidad por lidocaína.
- La inhibición de la transmisión neuronal que producen los anestésicos locales puede potenciar o prolongar la acción de los bloqueantes neuromusculares si se absorben rápidamente grandes cantidades de anestésicos.
- La inyección intramuscular de lidocaína puede resultar en un incremento de los niveles de fosfoquinasa. Por lo tanto, la determinación de este enzima como diagnóstico de la presencia de infarto agudo de miocardio, puede estar comprometido por la inyección intramuscular de lidocaína.
- Los agentes antivirales (por ejemplo, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir) pueden provocar un aumento en los niveles séricos de lidocaína.
- La lidocaína debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o fármacos antiarrítmicos de clase Ib, ya que los efectos tóxicos son acumulativos.
- No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones con lidocaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (como, por ejemplo, amiodarona), pero se recomienda tener precaución.



- Se recomienda precaución con el uso prolongado de medicamentos antiepilépticos (fenitoína) y barbitúricos, debido a que pueden conducir a una menor eficacia y, por lo tanto, a un mayor requerimiento de dosis de lidocaína.

Reacciones adversas:

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas dependen de la dosis, el método de administración y la sensibilidad individual del paciente.

Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10.000$

No conocidas: no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sabor metálico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: tinnitus, sensación de mareo, náuseas, vómitos, ansiedad, temblores, nistagmo, cefalea, aumento del ritmo respiratorio, síntomas neurológicos transitorios, somnolencia, migraña, disartria, sensación de hormigueo y parestesia (piel), visión borrosa.

Raras: parestesias (pérdida de sensibilidad acompañada de quemazón) del labio y/o la lengua, inconsciencia y convulsiones, coma y paro respiratorio (en caso de sobredosis).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Raras: reacciones de hipersensibilidad, erupción cutánea, eritema, prurito, edema de la lengua, la boca, los labios o la garganta, en casos graves choque anafiláctico, metahemoglobinemia.

Trastornos cardíacos

Raras: hipotensión, arritmias, bradicardia, paro cardíaco, sensación de calor, sudoración, hipertensión, angina de pecho, taquicardias, taquiarritmias.

Trastornos respiratorios

Raras: taquipnea seguida de bradipnea, pudiendo ocasionar apnea.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.6.0.0.N20.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20191145456

Fecha : 30/07/2019

Interesado : Rubiela Pacanchique Vargas

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.
- Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

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

3.3.2 NAPROXENO SÓDICO + CAFÉINA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración ed naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	-------------------------------	-----------------------	----------------

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	-------------------------------	---------	----------------

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

3.3.3 NIFETABS®

Expediente : 20098885
Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg)

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

3.3.4 COSMETICOS CAPILARES PARA LA CASPA Y LA SEBORREA

Radicado : 20193008359 / 20191215099
Fecha : 31/10/2019

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Solicitud: La Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la categorización de los productos de la referencia. Para ello, se tienen los siguientes interrogantes:

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?
3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

El interesado solicita tener en cuenta la argumentación allegada mediante radicado No. 20191215099 del 31 de Octubre de 2019. Adicionalmente, en la búsqueda de la justicia e igualdad de condiciones para la libre competencia, se solicita que si la Sala determina que se retira el texto de Edapil Champú acerca de la seborrea, se solicite también el retiro de todas las proclamas que hagan referencia a seborrea, seborreguladores, hiperseborrea, caspa, anticaspa y anticelulitis en productos cosméticos.

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

**3.3.5 RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
 RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML
 RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
 RESPIMER BABY DESCONGESTANT**

Expediente : 20100058 / 20099255 / 20100461 / 20099099
 Radicado : 20193009992
 Fecha : 28/10/2019
 Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si los productos referidos a continuación son considerados medicamentos.

REGISTRO SANITARIO	EXPEDIENTE	NOMBRE DEL PRODUCTO
INVIMA 2015DM-0013763	20100058	RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
INVIMA 2015DM-0013682	20099255	RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML
INVIMA 2015DM-0013811	20100461	RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
INVIMA 2015DM-0013667	20099099	RESPIMER BABY DESCONGESTANT

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

**3.3.6 SITZMARKS / MARCADORES RADIOPACOS MARCA LABORATORIOS
 KONSYL**

Acta No. 03 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20193010328
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar al respecto de si producto de la referencia es considerado un medicamento, por cuanto se evidencia que posiblemente la acción principal se ejerce por medios farmacológicos derivados del compuesto Sulfato de Bario, el cual es considerado como un medicamento en la modalidad de medios de contraste y que el Decreto 4725 de 2005 que regula el régimen de Registros Sanitarios de los Dispositivos Médicos de uso humano, establece que: “...Los dispositivos médicos para uso humano, no deberal ejercer la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológico o metabólicos...”

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

3.3.7 HIDOXIPROPILMETILCELULOSA 3% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se indique cual es la condición de venta para el medicamento con principio activo Hidoxipropilmetilcelulosa 3% solución oftálmica.

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

3.3.8 GIPAX® 1 MG TABLETAS

Expediente : 20120363
Radicado : 2016064508
Fecha : 13/12/2016
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina tartrato equivalente a Rasagilina base
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años no recomendados, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (mao) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinas y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de la rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el empleo concomitante de la rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, favor aclarar acerca de las sales para principios activos ya aprobados, dando respuesta a las siguientes preguntas, con el propósito de agilizar los trámites de registros sanitarios:

1. cuando en la norma farmacológica colombiana existe un principio activo en una de sus sales, pero no se encuentran otras sales para el mismo principio activo en la norma farmacológica y estas sales si son reconocidas científicamente en otros países:

1.1. ¿estas se pueden aceptar e interpretar que están en norma farmacológica?

1.2. ¿se les debe pedir algún requisito o concepto bajo acta por la comisión revisora para inferir que estaría en la norma farmacológica? Tener en cuenta principios activos incluidos o no en la resolución 1124 del 2016 (biodisponibilidad y bioequivalencia) para medicamentos

2. Si el principio activo de una sal específica esta en normas farmacológicas y otra sal para el mismo principio activo solo tiene aprobado bioequivalencia (para la misma indicación), ¿la sal aprobada por bioequivalencia debe pasar por evaluación farmacológica para que se le asigne una norma farmacológica y se le pueda solicitar el registro sanitario para un producto que la contenga?

Ejemplo: el principio activo rasagilina se encuentra incluido en la norma farmacológica como rasagilina mesilato y rasagilina hemitartrato, ¿se puede inferir que está en norma la sal rasagilina tartrato?

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

3.3.9 DURAFLEX® 250 MG CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20018558
Radicado : 20191131101
Fecha : 26/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda



Indicaciones:

Analgésico antipirético. Proporciona un alivio rápido, efectivo y prolongado del dolor de espalda, lumbar, ciático, menstrual, dental, garganta, muscular y articular.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria.

Advertencias: no administrar durante el embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Precauciones y advertencias:

Enfermedad cardiovascular, desórdenes de coagulación o tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. No administrar a pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Se pueden presentar reacciones alérgicas, por lo cual no se debe administrar naproxeno si existe historia de reacciones alérgicas a analgésicos o antipiréticos. En pacientes con antecedentes de asma o enfermedades alérgicas, se puede precipitar el broncoespasmo. Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, características a tener en cuenta cuando se midan tiempos de sangrado. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la frase descrita en etiqueta "*potente alivio*", por cuanto revisada la base de datos de este producto en su fórmula no tiene además del activo, ningún potencializador que le de este plus de *potente alivio*. Así mismo se aclara que el grupo de publicidad autorizo la frase, con base en etiquetas previamente aprobadas.

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

3.3.10 ANTIMICOTICOS CON CORTICOSTEROIDES Y/O ANTIMICROBIANOS

Radicado : 20181111705 / 20181156526
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si consideran que existe viabilidad, tanto técnica como regulatoria, para la solución propuesta en el documento, en virtud de solicitar un único registro sanitario para el producto, el cual cobije los dos sub-graneles anvasados en el sistema de entrega propuesto.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.3.11 PROPAFENONA

Radicado : 20191177377
Fecha : 11/09/2019
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el producto de referencia en Colombia para la realización del estudio de bioequivalencia para los productos farmacéuticos con principio activo Propafenona.

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

3.3.12 CARDIOXANE

Expediente: 53057
Radicado: 20181119415 / 20191246888
Fecha: 12/12/2019
Interesado: Clinigen Health Care Limited - TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Dexrazoxane Clorhidrato equivalente a Dexrazoxane base 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Dexrazoxane está contraindicado para su uso en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad. Su uso está restringido a personas adultas con cáncer de seno avanzado o metastásico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010906 emitido mediante Acta 09 SEM de 2019, numeral 3.3.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto Versión: 3.

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

3.3.13 CLOTRIMAZOL 1% SOLUCIÓN TÓPICA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Clotrimazol 1% Solución Tópica, bajo el expediente 57343 dado que en actas se encuentra información relacionada

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica:

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

3.3.14. FITOFLAVONA®

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Fitoflavona®, bajo el expediente 19975745 dado que en actas se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica:

Principio activo: Extracto seco de soya (hipocotilo) con isoflavonas totales (equivalentes a isoflavonas de soya)

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Concentración:

27% - 33% de isoflavonas totales (equivalentes a isoflavonas de soya 35 mg)

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

3.3.15 PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS

Radicado: 20191230693

Fecha: 22/11/2019

Interesado: BGP ASOCIADOS LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los productos con base en cannabis

Para productos fitoterapéuticos, según el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, está aprobado el CANNABIS SATIVA L, como antiinflamatorio de uso externo, y dentro de las contraindicaciones y advertencias está la siguiente: "El material vegetal debe provenir de cannabis no psicoactivo cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) sea inferior a 1% en peso seco."

Como medicamento, actualmente tiene registro sanitario el producto Sativex, que contiene una combinación de THC (27mg) y CBD (25mg).

Las preguntas son las siguientes:

1. Al decir en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos que el contenido de "THC sea inferior a 1% en peso seco", ¿se refieren a la materia prima o al producto final?
2. ¿Debería entender que, si un producto aporta 10 mg de THC, no podría clasificarse como fitoterapéutico?
3. ¿Cuál es la cantidad máxima permitida de THC para un producto, sea medicamento o fitoterapéutico?



4. ¿Se permite un producto que aporte tanto CBD como THC clasificado como fitoterapéutico? Si el producto aporta 6.3 mg de CBD y 2.1 mg de THC, podría clasificarse como fitoterapéutico, no necesariamente debe ser como medicamento?
5. ¿Se permite la mezcla de varias plantas, por ejemplo, Jamaican Dogwood (*Pisidia piscipula*), con Meadow Sweet (*Filipendula ulmaria*), con extracto de cannabis? El cannabis sería una asociación, tanto CSD como THC.
6. ¿Existe alguna normativa que estipule el porcentaje máximo de contenido de una mezcla de THC y CBD?

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

3.3.16 KETOCONAZOL + DESANIDA

Radicado: 20191235850
Fecha: 28/11/2019
Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emita un concepto técnico sobre el sistema de entrega propuesto, allegado por correspondencia.

Por medio de la presente solicito amablemente a su despacho indicarnos la viabilidad de la solicitud de un nuevo registro sanitario del medicamento que a continuación se describe. Adicionalmente solicitamos nos indiquen si es necesario que iniciemos el proceso de solicitud de registro con la Sala especializada de Medicamentos y Productos biológicos - Comisión Revisora, o si nos podemos acoger al concepto emitido previamente en el Acta 6 de 2008 numeral 2.7.1 para este sistema de entrega e iniciar el trámite directamente con el grupo de registros del grupo de medicamentos.

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

3.3.17 VITAMINA B12

Radicado: 20191236374
Fecha: 29/11/2019
Interesado: Sandra Yanet Ángel Uribe

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la vitamina B12

Desde el área de 1+D se tiene el proyecto de sacar una vitamina B12 con forma farmacéutica de lámina orodispersable, mi pregunta es, cual es la máxima concentración en que nos la permiten sacar ya que en las normas farmacológicas dice concentración máxima de 2000 mcg como suplemento; nuestro proyecto es sacarla de 5000 mcg, ¿a esta concentración la aceptarían como medicamento o como suplemento?

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

3.3.18 MINOXIDIL

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado: 20191236924
Fecha: 27/11/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 02, segunda parte de 2017, numeral 3.2.1, respecto a la condición de venta, CON FÓRMULA MÉDICA, ya que existen productos aprobados por el INVIMA, SIN FÓRMULA MÉDICA, para el Minoxidil en las siguientes formas farmacéuticas: GEL, LOCIÓN, CREMA, ESPUMA. Adicionalmente, el Minoxidil se encuentra en el listado OTC, publicado en junio de 2019.

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

3.3.19 GYNOCANESTEN CLOTRIMAZOL 500 mg ÓVULO

Radicado: 20191236920
Fecha: 27/11/2019
Interesado: PROCAPS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.1.5.3, respecto a las Precauciones y Advertencias, ya que el texto cita una forma farmacéutica diferente al producto de la referencia, relaciona crema, siendo lo correcto óvulo.

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

3.3.20 OVULO VAGINAL

Radicado: 20191242689
Fecha: 05/12/2019
Interesado: EPIFANIO ESTEPA MENDIVELSO

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los óvulos vaginales:

¿Teniendo en cuenta el decreto 4725 de 2005 por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano, es necesario para poder importar este producto fabricado por un laboratorio peruano, estudios adicionales aquí en Colombia?

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

3.3.21 MANEJO DE TEXTOS DE CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Radicado: 20191242614
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Sanofi — Aventis de Colombia



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los textos de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones que se unifican o conceptúan en las actas de Comisión revisora:

Entendiendo que la inclusión de esta información es mandatoria y que en algunos casos se hace muy extensa, con el mejor ánimo de implementar dicha información de la manera más acorde tanto para dar cumplimiento a lo requerido como a nuestras necesidades en planta, nos encontramos también con que en casos específicos no es posible la implementación de un inserto que permita extender aquella información debido a que el producto no maneja material de empaque (plegadiza) haciendo inviable esta vía. De acuerdo con este contexto, quisiéramos entender si es posible realizar una propuesta de textos reducidos como una solución a este inconveniente técnico y lograr así la implementación de dicha información en los materiales de envase que por el espacio no pueden manejarse de otra forma.

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

3.3.22 NIDOLON TABLETAS - NIMESULIDA

Radicado: 20191241994
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

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

3.3.23 NIDOLON COOL GEL - NIMESULIDA

Radicado: 20191242821
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

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

3.3.24 POLIMIXINA

Radicado: 20191243408
Fecha: 09/12/2019
Interesado: Santiago Patiño Giraldo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a la siguiente petición:

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Se expliquen las razones por las cuáles las indicaciones del medicamento Polimixina se limitan a la prescripción exclusiva del infectólogo.
2. Se explique si el efecto esperado del medicamento polimixina se ve afectado por el título de posgrado que tenga el personal de salud.
3. Se explique por que se considera un riesgo sanitario que el medicamento polimixina en los casos de infecciones graves con resistencia comprobada a otros antibióticos sea prescrito por otros profesionales con formación en el uso apropiado de antibióticos como es la medicina interna.
4. Se explique cuál debe ser la conducta a seguir de los médicos internistas que requieren usar el medicamento en caso de urgencia sin contar con la disponibilidad de un médico infectólogo en forma inmediata.
5. Por qué es necesario pedir consentimiento informado a un paciente cuando un médico cumpliendo con las condiciones técnicas y clínicas de la polimixina prescribe dicho medicamento.
6. Por qué se considera que esta indicación restringida a una especialidad médica no vulnera el principio de autonomía de los médicos que tienen la formación para el uso de esta terapia.
7. Se retire la restricción del registro sanitario de polimixina sobre la prescripción exclusiva por médico infectólogo o se adicione una ampliación a la medicina interna en casos que no se cuente con disponibilidad de ese profesional al momento de la prescripción

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

3.3.25. DESARNI LOCION

Radicado : 20181200795
Fecha : 01/10/2018
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda - Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Principio activo:

Triglicéridos de ácido Cáprico y caprílico, Aceite de girasol, Acetato de tocoferol, palmitato de retinol, lecitina, tocoferol

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones

Auxiliar en el proceso de cicatrización de heridas por presión (escaras) de grados I,II y III, úlceras venosas, arteriales y diabéticos; heridas derivadas de quemaduras

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación o no como medicamento del producto de la referencia, teniendo en cuenta las indicaciones, la composición dado que el interesado indica que el producto es un dispositivo pero no solicita el registro sanitario como un dispositivo.

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

3.3.25. ÁCIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20193010611
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la siguiente indicación: *“Hipercalcemia inducida por tumores. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, conjuntamente con la terapia antineoplásica estándar”*, dado que la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud indica que el Ácido Zoledronico es clasificado como músculo esquelético, medicamento para el tratamiento de enfermedad ósea medicamento que afecta la estructura y la mineralización de los huesos, bifosfonatos.

Lo anterior, toda vez que según la indicación dada en el registro, este producto se puede fabricar en áreas especiales (indicación antineoplásica) o en áreas comunes si su indicación es conforme a la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud y lo cual conlleva a una ambivalencia con la evaluación de riesgo establecida en la Resolución 3028 de 2008.

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

3.3.26 PACLITAXEL

Radicado: 20191234589
Fecha: 2019/11/27
Interesado: Grupo de Apoyo a las salas especializadas de la comisión revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión la inclusión de Paclitaxel en el Anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016, listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia; lo anterior, de acuerdo con la evaluación del nivel del riesgo sanitario conforme a lo establecido en el artículo 12 de la resolución 1124 de 2016.

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. TAMOXIFENO

Radicado : 20181080059 / 20191052353
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplásico y No es un Citostático”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros



medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

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

3.4.2. DOTATATE

Radicado : 20191209604
Fecha : 24/10/2019
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Pharma Nuclear

Solicitud: El Ministerio de Salud y Protección Social traslada la solicitud de la entidad Pharmed Nuclear, sobre una aclaración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.11.1., en lo relacionado con el Dotatate

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

3.4.3. GLIMEPIRIDA TABLETAS 2 mg Y 4 mg

Radicado : 20191226597
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Ajustar las indicaciones mencionadas en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3 por alguna de las siguientes opciones:
 - a. “tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y la reducción de peso por si solos no son suficientes para restablecer el control glucémico” (alineada con la indicación de la agencia nacional francesa)
 - b. “tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o está contraindicada” (alineada con el primer párrafo de la sugerencia del Acta de unificación)
2. Modificar la contraindicación “Hipoglucemia” por la siguiente contraindicación: “Episodio agudo de hipoglucemia”
3. No considerar dentro de las precauciones del Acta: “el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular con hipoglucemiantes orales, incluyendo las sulfonilureas”

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

3.4.4. DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457
Radicado : 20191196793
Fecha : 07/10/2019

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2, en el sentido de:

1. Aprobar la posología propuesta en la información para el consumidor e información para prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 para el producto, teniendo en cuenta que se ajusta al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, 3.1.9
2. Aceptar las precauciones y advertencias, las cuales fueron ajustadas de acuerdo al concepto en el Acta No. 20 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2.

Con base en las anteriores consideraciones, amablemente se solicita la aclaración y reconsideración del concepto emitido en Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2. y se proceda a aprobar:

- Dosificación / Grupo etario
- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0
- Información para el Consumidor versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 (esta información será usada para la generación de textos en etiquetas)

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

3.4.5 MITOXANTRONA @ 20 mg/10 ml

Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:

Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona, ya que:

- Se evidencian dos productos cuyo principio activo es Mitoxantrona, de los cuales en Registro Sanitario se encuentran como indicaciones cáncer de ovario y cáncer hepático, pese a que no han sido aprobados en sala.
- En Acta No. 36 de 2006 la sala aprueba como indicación linfoma hodkin, no obstante, el interesado realizó solicitud de aprobación de linfoma no hodkin; esta última indicación es la que aparece aprobada en agencias de referencia.
- Se solicita a la sala conceptuar la posología para las indicaciones correspondientes a este principio activo.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.4.6 PENTASA

Expediente : 19979281
Radicado : 2017118559 / 20181133605
Fecha : 05/07/2018
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas / Laboratorios Biopas S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración acerca de concepto para las tres concentraciones de Pentasa, que mediante escrito con radicado No. 2017118559 del 18 de Agosto de 2017 el señor Oscar Fernando Mayorga, actuado en calidad de representante legal de la sociedad Laboratorios Biopas S.A solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para el producto PENTASA con las siguientes composiciones:

- Cada tableta de liberación prolongada, contiene 500 mg de Mesalazin
- Cada sachet de 1g de gránulos contiene 1g de Mesalazina
- Cada sachet de 2g de gránulos contiene 2g de Mesalazina

Fabricados por Ferring International Center S.A., la aprobación de los estudio in vivo / in vitro.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita confirmación acerca de la aprobación para las concentraciones referenciadas en la solicitud por parte del interesado, puesto que en Acta No. 07 de 2018 numeral 3.1.7.1 SEM, se referenció únicamente la concentración de 2 gramos, y de la misma forma, en Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.2, en donde se conceptuó la respuesta a Auto con radicado No. 20181133605.

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

3.4.8 SALMETEROL XINAFOATO 50 µg, FLUTICASONA PROPIONATO 100 µg

Radicado : 20191238724

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si Salmeterol xinafoato 50 µg, fluticasona propionato 100 µg referenciado en la norma primer renglón corresponde a la sal o a su equivalencia en base.

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

3.4.9 RESUMEN CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS PARA CAJA

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si procede la aprobación de textos denominados “resumen contraindicaciones y advertencias para caja”, lo anterior teniendo en cuenta que el Decreto 677 en el artículo 72 exige un mínimo de información y normativamente no es posible hacer la aprobación de una información distinta a la establecida en dicho artículo.

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, cabe señalar que hacer un pronunciamiento acerca de un resumen de la información sería referirse a una información distinta a la del Registro Sanitario.

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

Siendo las 16:00 del día 21 de Febrero de 2020, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MAUREN PAOLA ARIAS ACOSTA
Secretaria SEM

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 03 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018