



La salud  
es de todos

Minsalud

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 06 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 23, 24, 25 DE MAYO DE 2022  
AGENDA FEBRERO CORTE I PRIMERA PARTE

### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.3 Producto Nuevo
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
    - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
    - 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

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 05 de 2022 SEM

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.3 Producto Nuevo

##### 3.1.3.1 TROSBIO® 30 MG

Expediente : 20213822  
Radicado : 20211221332 / 20211242641  
Fecha : 17/11/2021  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A

Composición:  
Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de cloruro de trospio

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

Indicaciones:  
Para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor o hiperreflexia del detrusor acompañada de síntomas de polaquiuria, urgencia urinaria imperativa e incontinencia urinaria de urgencia.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo cloruro de trospio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- retención urinaria
- glaucoma de ángulo estrecho
- taquiarritmia
- miastenia gravis
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- megacolon tóxico
- insuficiencia renal que requiera diálisis (depuración de creatinina  $<10 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ ).

### Precauciones y Advertencias

Se debe tener especial cuidado con el cloruro de trospio en pacientes con

- Una obstrucción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, estenosis pilórica)
- obstrucción del paso de la salida de orina con riesgo de orina residual
- neuropatía autónoma
- hernia hiatal con esofagitis por reflujo
- así como en pacientes en los que no se desea una frecuencia cardíaca rápida, por ejemplo, aquellos con hiperactividad de la tiroides, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

Ya que no existen datos sobre el uso de cloruro de trospio en pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El cloruro de trospio se excreta principalmente a través de los riñones. En pacientes con alteración grave de la función renal, se observaron aumentos notables en los niveles plasmáticos. Por lo tanto, en estos grupos de pacientes, incluso cuando la alteración de la función renal es tan solo de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Antes del inicio del tratamiento deben descartarse causas orgánicas de polaquiuria y sintomatología de urgencia tales como trastornos cardíacos o renales, polidipsia, así como infecciones y tumores en los órganos urinarios.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Niños

No se recomienda Trosbio 30 mg en niños menores de 12 años.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios observados durante el tratamiento con cloruro de trospio son causados principalmente por el típico efecto anticolinérgico, como sequedad de la boca, dispepsia o estreñimiento.

En un ensayo clínico controlado con 30 mg de cloruro de trospio, se observaron los siguientes efectos secundarios con una frecuencia de ≥ 1% con al menos una posible conexión causal: boca seca (4,1%), dolor de estómago (2,4%), estreñimiento (2,1%), náuseas (1,2%), mareo (1,2%) y dolor de cabeza (1,1%).

Tras el lanzamiento al mercado de medicamentos que contienen cloruro de trospio, se observaron los efectos secundarios en la siguiente tabla de acuerdo con las frecuencias mostradas y el sistema de órganos:

Sistema de órganos	Muy común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1,000 a <1/100)	Raro (≥1/10,000 a <1/1,000)	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune				Anafilaxia	Síndrome de Stevens-

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos oculares			Trastornos de la acomodación (especialmente en pacientes hipermétropes y no suficientemente corregidos)		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	Taquiarritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor estomacal, náusea	Diarrea, flatulencia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción de la piel	Angioedema	
Trastornos renales y del tracto urinario			Alteración de la micción (por ejemplo,	Retención urinaria	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			formación de orina residual)		
Trastornos generales y del sitio de administración			Debilidad, dolor de pecho		
Investigaciones				Aumento leve a moderado de las transaminasas	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

#### Interacciones

Pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- aumento del efecto anticolinérgico de la amantadina, antidepresivos tricíclicos, quinidina, antihistamínicos y disopiramida, así como
- un aumento del efecto taquicárdico de los  $\beta$ -simpaticomiméticos
- Disminución del efecto de los procinéticos (por ejemplo, metoclopramida y cisaprida).

Debido a que el cloruro de tropio influye en la motilidad y secreción gastrointestinal, no se puede descartar el potencial que tiene el cloruro de tropio para cambiar la reabsorción de otros medicamentos tomados al mismo tiempo.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al tomar de manera concomitante medicamentos que contengan sustancias como guar, colestiramina y colestipol, no se puede descartar la reducción de la reabsorción del cloruro de trospio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de medicamentos que contienen estas sustancias.

Las investigaciones sobre las interacciones metabólicas relacionadas con el cloruro de trospio se realizaron in vitro utilizando enzimas del citocromo P-450 que están involucradas en el metabolismo de sustancias farmacológicas (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). No se pudo demostrar la influencia del cloruro de trospio sobre las actividades metabólicas. Debido a que el cloruro de trospio solo se metaboliza en pequeña medida, y que la hidrólisis del éster representa la única vía metabólica relevante, no hay interacciones como consecuencia del metabolismo.

Además, ni los estudios clínicos ni la farmacovigilancia han revelado datos que indiquen interacciones clínicamente relevantes.

#### Poblaciones Especiales

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

En estudios con animales no se ha encontrado evidencia que indique que el cloruro de trospio tenga una influencia dañina directa o indirecta sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No obstante, debido a la falta de experiencia con este fármaco en humanos durante el embarazo y la lactancia, Trospio 30 mg solo debe usarse durante el embarazo o la lactancia después de un examen a fondo de la indicación.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis diaria recomendada es de 45 mg de cloruro de trospio. Después de analizar la eficacia y tolerancia individuales, el médico tratante puede reducir la dosis diaria a 30 mg. La dosis administrada está en concordancia con la siguiente tabla.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis diaria	Dosis / Día	Dosis individual correspondiente
45 mg (dosis diaria recomendada)	3 veces al día ½ comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio
	o 1 comprimido recubierto por la mañana y ½ comprimido recubierto por la noche	30 mg de cloruro de trospio 15 mg de cloruro de trospio
30 mg	2 veces al día ½ comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio

#### Grupos de pacientes especiales

##### Pacientes con función renal reducida

En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina entre 10 y 50 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>), la dosis inicial debe ajustarse según la gravedad de la insuficiencia renal.

La dosis diaria recomendada es 1 x 15 mg o 2-3 x 7,5 mg (correspondiente a ½ comprimido) o 1-2 x 15 mg (correspondiente a 1-2 x ½ comprimido) día de por medio. La dosis individual debe determinarse según la eficacia y tolerancia individual. Los comprimidos recubiertos de 30 mg se pueden dividir en dosis iguales de 15 mg cada una, como se muestra en la figura siguiente.

Los pacientes con insuficiencia renal grave deben tomar el medicamento con alimentos. Con el fin de dividir la dosis diaria estándar de 45 mg, debe considerarse como alternativa la prescripción de comprimidos divisibles que contengan 15 mg de cloruro de trospio.

##### Pacientes con función hepática reducida

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





El ajuste de dosis no parece necesario en pacientes con una alteración leve a moderada de la función hepática (Child-Pugh 5-6 o 7-9) (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

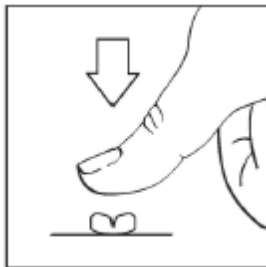
No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática grave (Child- Pugh > 10; clase C), lo que significa que no se puede recomendar el tratamiento en estos casos.

#### Uso en niños

No se recomienda el tratamiento en niños menores de 12 años ya que no existen datos.

#### Modo y duración del tratamiento

Como se muestra en la figura, los comprimidos se pueden romper en dos partes. Para ello, coloque el comprimido sobre una superficie dura y use el pulgar para presionar la muesca de rotura (aplicando una presión breve y fuerte) para dividir el comprimido en dos partes de igual tamaño.



Ingiera los comprimidos recubiertos o sus partes enteras con una cantidad suficiente de líquido en el estómago vacío antes de una comida.

La necesidad de continuar el tratamiento debe controlarse a intervalos regulares de 3 a 6 meses.

#### Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

**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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario nuevo

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

- Inserto Versión palen-Sx30-20210305 allegado mediante radicado No. 20211242641
- Información para Prescribir Versión spcen-Sx30-20210305 allegado mediante radicado No. 20211242641
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 0.1 allegado mediante radicado No. 20211221332

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir en la tabla de reacciones adversas “Trastornos del sistema nervioso: alucinaciones, confusión y agitación, sobre todo en pacientes de edad avanzada”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información incluyendo la modificación de reacciones adversas solicitadas anteriormente.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de cloruro de trospio

**Forma farmacéutica:** comprimido recubierto

**Indicaciones:**

Para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor o hiperreflexia del detrusor acompañada de síntomas de polaquiuria, urgencia urinaria imperativa e incontinencia urinaria de urgencia.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo cloruro de trospio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- retención urinaria
- glaucoma de ángulo estrecho
- taquiarritmia
- miastenia gravis
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- megacolon tóxico
- insuficiencia renal que requiera diálisis (depuración de creatinina  $<10 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ ).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

## Precauciones y Advertencias

Se debe tener especial cuidado con el cloruro de trospio en pacientes con

- Una obstrucción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, estenosis pilórica)
- obstrucción del paso de la salida de orina con riesgo de orina residual
- neuropatía autónoma
- hernia hiatal con esofagitis por reflujo
- así como en pacientes en los que no se desea una frecuencia cardíaca rápida, por ejemplo, aquellos con hiperactividad de la tiroides, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

Ya que no existen datos sobre el uso de cloruro de trospio en pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El cloruro de trospio se excreta principalmente a través de los riñones. En pacientes con alteración grave de la función renal, se observaron aumentos notables en los niveles plasmáticos. Por lo tanto, en estos grupos de pacientes, incluso cuando la alteración de la función renal es tan solo de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Antes del inicio del tratamiento deben descartarse causas orgánicas de polaquiuria y sintomatología de urgencia tales como trastornos cardíacos o renales, polidipsia, así como infecciones y tumores en los órganos urinarios.

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

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

## Niños

No se recomienda Trosbio 30 mg en niños menores de 12 años.

## Reacciones adversas

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Los efectos secundarios observados durante el tratamiento con cloruro de trospio son causados principalmente por el típico efecto anticolinérgico, como sequedad de la boca, dispepsia o estreñimiento.

En un ensayo clínico controlado con 30 mg de cloruro de trospio, se observaron los siguientes efectos secundarios con una frecuencia de  $\geq 1\%$  con al menos una posible conexión causal: boca seca (4,1%), dolor de estómago (2,4%), estreñimiento (2,1%), náuseas (1,2%), mareo (1,2%) y dolor de cabeza (1,1%).

Tras el lanzamiento al mercado de medicamentos que contienen cloruro de trospio, se observaron los efectos secundarios en la siguiente tabla de acuerdo con las frecuencias mostradas y el sistema de órganos:

Sistema de órganos	Muy común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune				Anafilaxia	Síndrome de Stevens-

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos oculares			Trastornos de la acomodación (especialmente en pacientes hipermétropes y no suficientemente corregidos)		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	Taquiarritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor estomacal, náusea	Diarrea, flatulencia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción de la piel	Angioedema	
Trastornos renales y del tracto urinario			Alteración de la micción (por ejemplo,	Retención urinaria	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			formación de orina residual)		
Trastornos generales y del sitio de administración			Debilidad, dolor de pecho		
Investigaciones				Aumento leve a moderado de las transaminasas	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

#### Interacciones

Pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- aumento del efecto anticolinérgico de la amantadina, antidepresivos tricíclicos, quinidina, antihistamínicos y disopiramida, así como
- un aumento del efecto taquicárdico de los  $\beta$ -simpaticomiméticos
- Disminución del efecto de los procinéticos (por ejemplo, metoclopramida y cisaprida).

Debido a que el cloruro de trospio influye en la motilidad y secreción gastrointestinal, no se puede descartar el potencial que tiene el cloruro de trospio para cambiar la reabsorción de otros medicamentos tomados al mismo tiempo.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

**Al tomar de manera concomitante medicamentos que contengan sustancias como guar, colestiramina y colestipol, no se puede descartar la reducción de la reabsorción del cloruro de trospio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de medicamentos que contienen estas sustancias.**

**Las investigaciones sobre las interacciones metabólicas relacionadas con el cloruro de trospio se realizaron in vitro utilizando enzimas del citocromo P-450 que están involucradas en el metabolismo de sustancias farmacológicas (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). No se pudo demostrar la influencia del cloruro de trospio sobre las actividades metabólicas. Debido a que el cloruro de trospio solo se metaboliza en pequeña medida, y que la hidrólisis del éster representa la única vía metabólica relevante, no hay interacciones como consecuencia del metabolismo.**

**Además, ni los estudios clínicos ni la farmacovigilancia han revelado datos que indiquen interacciones clínicamente relevantes.**

### **Poblaciones Especiales**

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

**En estudios con animales no se ha encontrado evidencia que indique que el cloruro de trospio tenga una influencia dañina directa o indirecta sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No obstante, debido a la falta de experiencia con este fármaco en humanos durante el embarazo y la lactancia, Trospio 30 mg solo debe usarse durante el embarazo o la lactancia después de un examen a fondo de la indicación.**

**Vía de administración: oral**

**Dosificación y grupo etario:**

**La dosis diaria recomendada es de 45 mg de cloruro de trospio. Después de analizar la eficacia y tolerancia individuales, el médico tratante puede reducir la dosis diaria a 30 mg. La dosis administrada está en concordancia con la siguiente tabla.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Dosis diaria	Dosis / Día	Dosis individual correspondiente
45 mg (dosis diaria recomendada)	3 veces al día ½ comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio
	o 1 comprimido recubierto por la mañana y ½ comprimido recubierto por la noche	30 mg de cloruro de trospio 15 mg de cloruro de trospio
30 mg	2 veces al día ½ comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio

### Grupos de pacientes especiales

#### Pacientes con función renal reducida

En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina entre 10 y 50 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>), la dosis inicial debe ajustarse según la gravedad de la insuficiencia renal.

La dosis diaria recomendada es 1 x 15 mg o 2-3 x 7,5 mg (correspondiente a ½ comprimido) o 1-2 x 15 mg (correspondiente a 1-2 x ½ comprimido) día de por medio. La dosis individual debe determinarse según la eficacia y tolerancia individual. Los comprimidos recubiertos de 30 mg se pueden dividir en dosis iguales de 15 mg cada una, como se muestra en la figura siguiente.

Los pacientes con insuficiencia renal grave deben tomar el medicamento con alimentos.

Con el fin de dividir la dosis diaria estándar de 45 mg, debe considerarse como alternativa la prescripción de comprimidos divisibles que contengan 15 mg de cloruro de trospio.

#### Pacientes con función hepática reducida

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

El ajuste de dosis no parece necesario en pacientes con una alteración leve a moderada de la función hepática (Child-Pugh 5-6 o 7-9) (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

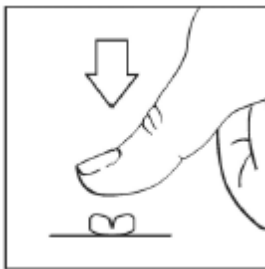
No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh > 10; clase C), lo que significa que no se puede recomendar el tratamiento en estos casos.

#### Uso en niños

No se recomienda el tratamiento en niños menores de 12 años ya que no existen datos.

#### Modo y duración del tratamiento

Como se muestra en la figura, los comprimidos se pueden romper en dos partes. Para ello, coloque el comprimido sobre una superficie dura y use el pulgar para presionar la muesca de rotura (aplicando una presión breve y fuerte) para dividir el comprimido en dos partes de igual tamaño.



Ingiera los comprimidos recubiertos o sus partes enteras con una cantidad suficiente de líquido en el estómago vacío antes de una comida.

La necesidad de continuar el tratamiento debe controlarse a intervalos regulares de 3 a 6 meses.

#### Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

En la norma farmacológica: 19.18.0.0.N140

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

**En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.**

### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1 **TELMISARTÁN 80 MG + AMLODIPINA 5MG - 10MG + CLORTALIDONA 12.5MG- 25MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20202706  
Radicado : 20211094975 / 20211235928  
Fecha : 08/11/2021  
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 5mg - clortalidona 12,5mg  
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 5mg - clortalidona 25mg  
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 10mg - clortalidona 12,5mg  
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 10mg - clortalidona 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión en adultos cuya presión arterial ya esté convenientemente controlada con los tres principios activos por separado de manera simultánea en dosis que coincidan con alguna de las propuestas o pacientes que no lograron control con biterapia con dos de los principios activos incluidos en la asociación propuesta.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.

Segundo y tercer trimestres del embarazo Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.

Choque (incluyendo choque cardiogénico).

Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa). Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





El uso concomitante de telmisartán/amlodipina con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Hipersensibilidad a clortalidona y otros derivados de sulfonamida o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

- Anuria, insuficiencia hepática o renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico).
- Hipertensión durante el embarazo.
- Enfermedad de Addison sin tratamiento y terapia de litio de manera concomitante

#### Precauciones y Advertencias

##### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

##### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido. Además, como con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipina se prolonga en pacientes con función hepática insuficiente y no se han establecido recomendaciones de dosis. Por lo tanto, telmisartán/amlodipina debe emplearse con precaución en estos pacientes.

##### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal (SRAA).

##### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipina en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipina en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipina no son dializables.

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipina, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Otras situaciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo.

#### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de telmisartán/amlodipina en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

#### Insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipina controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA de etiología no isquémica, amlodipina se asoció a un aumento de edemas pulmonares a pesar de no observarse diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparado con placebo.

#### Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

#### Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)

La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rhabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes

#### Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Clortalidona debe usarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva ya que cambios menores en el balance de líquidos y electrolitos debido a diuréticos tiazídicos pueden precipitar el coma hepático, especialmente en pacientes con cirrosis hepática.

#### Electrolitos:

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. La hipocalcemia puede aumentar la excitabilidad del corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital.

Como todos los diuréticos tiazídicos, la diuresis de potasio inducida por clortalidona depende de la dosis y su grado varía de individuo a individuo. De 25 a 50 mg/día, la reducción de las concentraciones séricas de potasio es, en promedio, de 0.5 mmol/l. En la terapia crónica, las concentraciones séricas de potasio deben controlarse al inicio de la terapia y luego después de 3-4 semanas. Después de este período, y si el balance de potasio no se ve alterado por factores adicionales (p. Ej., Vómitos, diarrea, cambios en la función renal, etc.), las determinaciones de este parámetro deben realizarse a intervalos de 4 a 6 meses.

#### Efectos metabólicos:

La clortalidona puede elevar el nivel sérico de ácido úrico, pero los ataques de gota son poco frecuentes durante el tratamiento crónico.

Aunque la tolerancia a la glucosa puede verse afectada negativamente, la diabetes mellitus rara vez se produce durante el tratamiento.

Se informaron de aumentos pequeños y parcialmente reversibles en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. La relevancia clínica de estos hallazgos es un tema de debate.

#### Otros efectos:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se ve potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Se recomienda que el diurético se reduzca en dosis o se retire durante 2 a 3 días y/o que la terapia se inicie con una dosis inicial baja del inhibidor de la ECA o del bloqueador del receptor de la angiotensina II. Los pacientes deben controlarse durante varias horas después de la primera dosis.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipina), aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipina.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: 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).

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

Sistema de Clasificación de Órganos	
Poco frecuentes	
Raras	cistitis
Poco frecuentes	
Raras	
Muy raras	
Raras	
Muy raras	

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Poco frecuentes	
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	
Raras	depresión, ansiedad, insomnio
Frecuentes	mareo
Poco frecuentes	somnolencia, migraña, cefalea, parestesia
Raras	síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, disgeusia, temblores
Muy raras	
Poco frecuentes	
Raras	
Poco frecuentes	vértigo
Poco frecuentes	bradicardia, palpitaciones
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	hipotensión, hipotensión ortostática, rubor
Muy raras	
Poco frecuentes	tos

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







Muy raras	enfermedad pulmonar intersticial <sup>3</sup>
Poco frecuentes	dolor abdominal, diarrea,
	náusea
Raras	vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca
Muy raras	
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	prurito
Raras	eccema, eritema, exantema
Muy raras	
Frecuencia no conocida	
Poco frecuentes	artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia
Raras	dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)
Poco frecuentes	
Raras	nocturia
Poco frecuentes	disfunción eréctil

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes	edema periférico
Poco frecuentes	astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema
Raras	malestar
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas
Raras	aumento del ácido úrico en sangre

<sup>1</sup>: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

<sup>2</sup>: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

<sup>3</sup>: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

#### Clortalidona

Estimación de frecuencia: muy raras <0.01%, raras ≤0.01% a ≤0.1%; poco frecuentes ≤0.1% a <1%; frecuentes ≤1% a <10%; muy frecuentes ≥10%.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: principalmente a dosis más altas, hipocalcemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en la sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglucemia, pérdida del apetito

Raras: hipercalcemia, glucosuria, diabetes mellitus con control inadecuado y gota.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Raras: parestesia, dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Raras: trastornos en la visión.

Trastornos cardíacos:

Raras: arritmia cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede verse agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes

Raras: vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: edema pulmonar no cardiogénico

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dificultad gastrointestinal menor. Raras: náuseas y vómitos leves, dolor gástrico, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis intrahepática o ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: urticaria y otras formas de erupciones. Raras: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: Nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil

Interacciones

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los componentes de esta combinación a dosis fijas.

Interacciones comunes a la combinación

Se han realizado estudios de interacciones.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





#### Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipina puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

#### Medicamentos con potencial hipotensor

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

#### Corticosteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo.

#### Interacciones relacionadas con telmisartán

##### Uso concomitante no recomendado

##### Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

##### Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Uso concomitante que requiere precaución

#### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

#### Ramipril

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

### Interacciones relacionadas con amlodipina

#### Uso concomitante que requiere precaución

#### Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante con el inhibidor del CYP3A4 eritromicina en pacientes jóvenes y diltiazem en pacientes de edad avanzada respectivamente, la concentración plasmática de amlodipina aumentó el 22 % y el 50 %, respectivamente. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta. No puede descartarse que inhibidores potentes del CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan incrementar las concentraciones

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plasmáticas de amlodipina en niveles superiores que diltiazem. Amlodipina debe utilizarse con precaución junto con inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, no se han descrito efectos adversos atribuibles a esta interacción.

#### Inductores del CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

#### Pomelo y zumo de pomelo

La administración concomitante de 240 ml de zumo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no mostró un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas del amlodipina. Aun así, no está recomendado el uso concomitante de amlodipina y zumo de pomelo en pacientes puesto que la biodisponibilidad del amlodipina puede aumentar en algunos de ellos y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

#### A tener en cuenta en el uso concomitante

##### Tacrolimus

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipina pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipina en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

##### Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%).

Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipina, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

##### Simvastatina

La administración concomitante de dosis múltiples de amlodipina con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipina, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

Amlodipina ha sido administrado de forma segura con digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona), cimetidina, antibióticos y medicamentos hipoglucemiantes orales. Cuando se utilizó en combinación amlodipina y sildenafil cada agente ejerció su efecto hipotensor independientemente.

La administración de clortalidona puede afectar la acción de los siguientes medicamentos:

**Sales de litio:** los diuréticos pueden reducir la excreción de litio, lo que aumenta los niveles séricos de litio. Dado que los diuréticos aumentan los niveles séricos de litio, en los pacientes que reciben, simultáneamente, terapia con litio y clortalidona, se deben controlar los niveles séricos de litio. En los casos en que el litio induce poliuria, los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico.

**Derivados de Curare (bloqueadores neuromusculares):** la hipopotasemia inducida por diuréticos potencia la acción neuromuscular bloqueante de los derivados de curare

**Medicamentos antihipertensivos:** los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos (por ejemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA).

**Agentes antidiabéticos:** puede ser necesario ajustar la dosificación de insulina y agentes antidiabéticos orales debido al riesgo de una reducción en el efecto hipoglucemiante causado por la posible reducción de la liberación de insulina por el páncreas debido al efecto hipopotasémico.

**Digital:** la hipocalcemia inducida por tiazida o la hipomagnesemia pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálico.

**Allopurinol:** la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

**Amantadina:** la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

**Diazóxido:** la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Agentes citotóxicos (p. Ej., Ciclofosfamida, metotrexato): la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Sales de calcio y vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio debido a la inhibición de la excreción urinaria.

La acción de la clortalidona puede verse afectada por la administración de los siguientes medicamentos:

Corticosteroides, ACTH, agonistas  $\beta_2$ , anfotericina y carbenoxolona: el efecto hipocalémico de los diuréticos puede verse potenciado por los corticosteroides, la ACTH, los agonistas  $\beta_2$ , la anfotericina y la carbenoxolona.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: la administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) puede reducir la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos; ha habido informes aislados de un deterioro de la función renal en pacientes predisuestos.

Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídico puede aumentar con agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago.

Resinas de intercambio aniónico (p. Ej., Colestiramina): la absorción de los diuréticos tiazídicos está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina. Se puede esperar una disminución en el efecto farmacológico.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de Amlodipina/Telmisartán/Clortalidona es un comprimido al día.

Amlodipina/Telmisartán/Clortalidona 5 mg/80/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 5 mg o Telmisartán 80 mg o Clortalidona 12,5 mg solos.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 10 mg/80 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 10 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 12,5 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 5 mg/80 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 5 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 25 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 10 mg/80 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 10 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 25 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan/Clortalidona puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipina, telmisartan, Clortalidona) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

#### Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática Amlodipina/Telmisartán/Clortalidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe tenerse precaución cuando se administre Amlodipina/Telmisartán /Clortalidona a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos.

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Amlodipina/Telmisartan/Clortalidona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013755 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.4.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva asociación sin fines de obtención de

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





registro sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2021, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que la respuesta al Auto no fue satisfactoria. Frente a la inquietud de la Sala sobre las dificultades para la individualización terapéutica que implica una asociación triple de principios activos a dosis fija, el interesado se limita a remitir a recomendaciones de guías de práctica clínica y a la oferta de diversidad de concentraciones y no controvierte el concepto de la Sala en el sentido de que el único estudio presentado con la triple asociación de la referencia:

- No soporta la indicación solicitada por cuanto dicho estudio no incluyó pacientes con hipertensión arterial refractaria o de difícil manejo. La Sala no encuentra correspondencia entre el diseño del estudio, en cuanto a características de pacientes y posología utilizada, con la indicación solicitada y las concentraciones propuestas.
- Fue un estudio con diseño abierto que utilizó como variable de desenlace el cumplimiento de metas en cifras de tensión arterial, con criterios que excluyeron pacientes que tomaban dos o más medicamentos antihipertensivos, incluyó un reducido número de pacientes y corto tiempo de seguimiento, sin un grupo de comparación adecuado y bien definido, limitaciones metodológicas que no permiten establecer un balance beneficio – riesgo favorable para la asociación propuesta.
- En el estudio no se pudo establecer un beneficio en la adherencia al tratamiento farmacológico, que es la posible ventaja de las asociaciones a dosis fijas.
- Adicionalmente, la diferencia encontrada en la disminución de las cifras de tensión arterial no corresponde, necesariamente, a un beneficio característico de la asociación de tres principios activos en un solo comprimido a dosis fija, sino que dicha diferencia puede ser mejor explicada porque el grupo de la triple asociación recibió en promedio un mayor número de clases de antihipertensivos (2.7 Vs 1.4).

La Sala aclara al interesado que la aprobación de asociaciones de principios activos a dosis fija está supeditada a la presentación de ensayos clínicos con la asociación específica que sustenten la indicación solicitada y no se deduce de aprobaciones previas que incluyan principios activos de grupos terapéuticos similares.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

**De acuerdo con todo lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.**

### **3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**

#### **3.1.5.1 ENZALIX® ENZALUTAMIDA 40 MG CAPSULAS DURAS DE GELATINA**

Expediente : 20179084  
Radicado : 20201071180 / 20211042285  
Fecha : 05/03/2021  
Interesado : LABORATORIOS LA SANTE S.A

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

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar Enzalutamide Capsulas a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes que incluyen, entre otros,

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo.

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

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

#### Uso concomitante con otros medicamentos.

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

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática grave

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Enfermedad cardiovascular reciente

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

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

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

#### Usar con quimioterapia

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

#### Excipientes

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

#### Reacciones hipersensibles

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

#### Reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Interacciones:

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

CYP2C8 juega un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del gemfibrozil inhibidor potente de CYP2C8 (600 mg dos veces al día) a sujetos masculinos sanos, el AUC de enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la Cmáx de enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 77% mientras que la Cmáx disminuyó en un 19%. Los inhibidores fuertes (p. Ej., Gemfibrozilo) del CYP2C8 deben evitarse o usarse con precaución durante el tratamiento

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con enzalutamida. Si los pacientes deben ser administrados conjuntamente con un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día.

#### Inhibidores de CYP3A4

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

#### Inductores CYP2C8 y CYP3A4

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

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

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

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

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



warfarina (Sustrato de CYP2C9) y una disminución del 70% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19).

UGT1A1 puede haber sido inducido también. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, la cápsula de enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg / m<sup>2</sup> por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó en un 12% [relación media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767, 1,02)] mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó en un 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834, 1,11)].

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: 160 mg en una sola dosis.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

Grupo Etario: Hombres

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021000749 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.5. 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 sin fines de Registro Sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20211042285 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia del producto Enzalix® Enzalutamida 40mg cápsulas de gelatina dura. La decisión se fundamenta en virtud de que el interesado no aclara como fue realizada la identificación individual de las muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de las mismas; adicionalmente, el interesado no allega los resultados de la evaluación de los parámetros farmacocinéticos  $ASC_{0-\infty}$  (Área bajo la curva de 0 a infinito),  $K_{el}$  (constante de eliminación) y  $T_{1/2}$  (vida media) del medicamento test: Enzalix® Enzalutamida 40mg cápsula dura fabricado por BDR Pharmaceuticals International Pvt.

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1 TROSBIO® CLORURO DE TROSPIO 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20213765

Radicado : 20211220483 / 20211242634

Fecha : 17/11/2021

Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de cloruro de trospio

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





#### Indicaciones:

Para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor o hiperreflexia del detrusor acompañada de síntomas de polaquiuria, urgencia urinaria imperativa e incontinencia urinaria de urgencia.

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo cloruro de trospio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- retención urinaria
- glaucoma de ángulo estrecho
- taquiarritmia
- miastenia gravis
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- megacolon tóxico
- insuficiencia renal que requiera diálisis (depuración de creatinina  $<10 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ ).

#### Precauciones y Advertencias

Se debe tener especial cuidado con el cloruro de trospio en pacientes con

- una obstrucción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, estenosis pilórica)
- obstrucción del paso de la salida de orina con riesgo de orina residual
- neuropatía autónoma
- hernia hiatal con esofagitis por reflujo
- así como en pacientes en los que no se desea una frecuencia cardíaca rápida, por ejemplo, aquellos con hiperactividad de la tiroides, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

Ya que no existen datos sobre el uso de cloruro de trospio en pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El cloruro de trospio se excreta principalmente a través de los riñones. En pacientes con alteración grave de la función renal, se observaron aumentos notables en los niveles plasmáticos. Por lo tanto, en estos grupos de pacientes, incluso cuando la alteración de la función renal es tan solo de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes del inicio del tratamiento deben descartarse causas orgánicas de polaquiuria y sintomatología de urgencia tales como trastornos cardíacos o renales, polidipsia, así como infecciones y tumores en los órganos urinarios.

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

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

#### Niños

No se recomienda Trosbio 15 mg en niños menores de 12 años.

#### Reacciones adversas

Los efectos secundarios observados durante el tratamiento con cloruro de trospio son causados principalmente por el típico efecto anticolinérgico, como sequedad de la boca, dispepsia o estreñimiento.

En un ensayo clínico controlado con 30 mg de cloruro de trospio, se observaron los siguientes efectos secundarios con una frecuencia de  $\geq 1\%$  con al menos una posible conexión causal: boca seca (4,1%), dolor de estómago (2,4%), estreñimiento (2,1%), náuseas (1,2%), mareo (1,2%) y dolor de cabeza (1,1%).

Después del lanzamiento al mercado de los medicamentos con cloruro de trospio, se observaron los efectos secundarios que aparecen en la siguiente tabla con las correspondientes frecuencias y sistemas de órganos:

Sistema de órganos	Muy común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
--------------------	---------------------------	-----------------------------------	---	--	--

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune				Anafilaxia	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos oculares			Trastornos de la acomodación (especialmente en pacientes hipermétropes y no suficientemente corregidos)		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	Taquiarritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor estomacal, náusea	Diarrea, flatulencia		

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción de la piel	Angioedema	
Trastornos renales y del tracto urinario			Alteración de la micción (por ejemplo, formación de orina residual)	Retención urinaria	
Trastornos generales y del sitio de administración			Debilidad, dolor de pecho		
Investigaciones				Aumento leve a moderado de las transaminasas	

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Interacciones

Pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- aumento del efecto anticolinérgico de la amantadina, antidepresivos tricíclicos, quinidina, antihistamínicos y disopiramida, así como
- un aumento del efecto taquicárdico de los  $\beta$ -simpaticomiméticos
- Disminución del efecto de los procinéticos (por ejemplo, metoclopramida y cisaprida).

Debido a que el cloruro de trospio influye en la motilidad y secreción gastrointestinal, no se puede descartar el potencial que tiene el cloruro de trospio para cambiar la reabsorción de otros medicamentos tomados al mismo tiempo.

Al tomar medicamentos que contengan sustancias como guar, colestiramina y colestipol al mismo tiempo, no se puede descartar la reducción de la reabsorción del cloruro de trospio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de medicamentos que contienen estas sustancias.

Las investigaciones sobre las interacciones metabólicas relacionadas con el cloruro de trospio se realizaron in vitro utilizando enzimas del citocromo P-450 que están involucradas en el metabolismo de sustancias farmacológicas (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). No se pudo demostrar la influencia del cloruro de trospio sobre las actividades metabólicas. Debido a que el cloruro de trospio solo se metaboliza en pequeña medida, y que la hidrólisis del éster representa la única vía metabólica relevante, no hay interacciones como consecuencia del metabolismo.

Además, ni los estudios clínicos ni la farmacovigilancia han revelado datos que indiquen interacciones clínicamente relevantes.

## Poblaciones Especiales

### Fertilidad, embarazo y lactancia

En estudios con animales no se ha encontrado evidencia que indique que el cloruro de trospio tenga una influencia dañina directa o indirecta sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No obstante, debido a la falta de experiencia con este fármaco en humanos durante el embarazo y la lactancia, Trosbio 15 mg solo debe usarse durante el embarazo o la lactancia después de un examen a fondo de la indicación.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis diaria recomendada es de 45 mg de cloruro de trospio. Después de analizar la eficacia y tolerancia individuales, el médico tratante puede reducir la dosis diaria a 30 mg. La dosis administrada está en concordancia con la siguiente tabla.

Dosis diaria	Dosis / Día	Dosis individual correspondiente
45 mg (dosis diaria recomendada)	3 veces al día 1 comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio
	o 2 comprimidos recubiertos por la mañana y 1 comprimido recubierto por la noche	30 mg de cloruro de trospio  15 mg de cloruro de trospio
30 mg	2 veces al día 1 comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con función renal reducida

En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina entre 10 y 50 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>), la dosis inicial debe ajustarse según la gravedad de la insuficiencia renal.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La dosis diaria recomendada es 1 x 15 mg o 2-3 x 7,5 mg (correspondiente a 2 -3 x ½ comprimido). La dosis individual debe determinarse según la eficacia y tolerancia individual. Los comprimidos recubiertos de 15 mg se pueden dividir en dosis iguales de 7,5 mg cada una, como se muestra en la figura siguiente.

Los pacientes con insuficiencia renal grave deben tomar el medicamento con alimentos.

#### Pacientes con función hepática reducida

El ajuste de dosis no parece necesario en pacientes con una alteración leve a moderada de la función hepática (Child-Pugh 5-6 o 7-9) (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

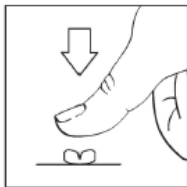
No se han realizado estudios para pacientes con disfunción hepática grave (Child- Pugh > 10; clase C), lo que significa que no se puede recomendar el tratamiento en estos casos.

#### Uso en niños

No se recomienda el tratamiento en niños menores de 12 años ya que no existen datos.

#### Modo y duración del tratamiento

Como se muestra en la figura, los comprimidos se pueden romper en dos partes. Para ello, coloque el comprimido sobre una superficie dura y use el pulgar para presionar la muesca de rotura (aplicando una presión breve y fuerte) para dividir el comprimido en dos partes de igual tamaño.



Ingiera los comprimidos recubiertos o sus partes enteras con una cantidad suficiente de líquido en el estómago vacío antes de una comida.

La necesidad de continuar el tratamiento debe controlarse a intervalos regulares de 3 a 6 meses.

#### Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto Versión palen-Sx15-20210305 allegado mediante radicado No. 20211242634
- Información para Prescribir Versión spcen-Sx15-20210305 allegado mediante radicado No. 20211242634
- PGR

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir en la tabla de reacciones adversas “Trastornos del sistema nervioso: alucinaciones, confusión y agitación, sobre todo en pacientes de edad avanzada”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información incluyendo la modificación de reacciones adversas solicitadas anteriormente.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de cloruro de trospio

**Forma farmacéutica:** comprimido recubierto

**Indicaciones:**

Para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor o hiperreflexia del detrusor acompañada de síntomas de polaquiuria, urgencia urinaria imperativa e incontinencia urinaria de urgencia.

**Contraindicaciones**

- **Hipersensibilidad al principio activo cloruro de trospio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1**
- **retención urinaria**
- **glaucoma de ángulo estrecho**
- **taquiarritmia**
- **miastenia gravis**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





- enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- megacolon tóxico
- insuficiencia renal que requiera diálisis (depuración de creatinina  $<10$  mL / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>).

### Precauciones y Advertencias

Se debe tener especial cuidado con el cloruro de trospio en pacientes con

- una obstrucción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, estenosis pilórica)
- obstrucción del paso de la salida de orina con riesgo de orina residual
- neuropatía autónoma
- hernia hiatal con esofagitis por reflujo
- así como en pacientes en los que no se desea una frecuencia cardíaca rápida, por ejemplo, aquellos con hiperactividad de la tiroides, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

Ya que no existen datos sobre el uso de cloruro de trospio en pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El cloruro de trospio se excreta principalmente a través de los riñones. En pacientes con alteración grave de la función renal, se observaron aumentos notables en los niveles plasmáticos. Por lo tanto, en estos grupos de pacientes, incluso cuando la alteración de la función renal es tan solo de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Antes del inicio del tratamiento deben descartarse causas orgánicas de polaquiuria y sintomatología de urgencia tales como trastornos cardíacos o renales, polidipsia, así como infecciones y tumores en los órganos urinarios.

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

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

### Niños

No se recomienda Trosbio 15 mg en niños menores de 12 años.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Reacciones adversas

Los efectos secundarios observados durante el tratamiento con cloruro de trospio son causados principalmente por el típico efecto anticolinérgico, como sequedad de la boca, dispepsia o estreñimiento.

En un ensayo clínico controlado con 30 mg de cloruro de trospio, se observaron los siguientes efectos secundarios con una frecuencia de  $\geq 1\%$  con al menos una posible conexión causal: boca seca (4,1%), dolor de estómago (2,4%), estreñimiento (2,1%), náuseas (1,2%), mareo (1,2%) y dolor de cabeza (1,1%).

Después del lanzamiento al mercado de los medicamentos con cloruro de trospio, se observaron los efectos secundarios que aparecen en la siguiente tabla con las correspondientes frecuencias y sistemas de órganos:

Sistema de órganos	Muy común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
--------------------	---------------------------	-----------------------------------	---	--	--

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune				Anafilaxia	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET).
Trastornos oculares			Trastornos de la acomodación (especialmente en pacientes hipermétropes y no suficientemente corregidos)		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	Taquiarritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor estomacal, náusea	Diarrea, flatulencia		

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción de la piel	Angioedema	
Trastornos renales y del tracto urinario			Alteración de la micción (por ejemplo, formación de orina residual)	Retención urinaria	
Trastornos generales y del sitio de administración			Debilidad, dolor de pecho		
Investigaciones				Aumento leve a moderado de las transaminasas	

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Interacciones

Pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- aumento del efecto anticolinérgico de la amantadina, antidepresivos tricíclicos, quinidina, antihistamínicos y disopiramida, así como
- un aumento del efecto taquicárdico de los  $\beta$ -simpaticomiméticos
- Disminución del efecto de los procinéticos (por ejemplo, metoclopramida y cisaprida).

Debido a que el cloruro de trospio influye en la motilidad y secreción gastrointestinal, no se puede descartar el potencial que tiene el cloruro de trospio para cambiar la reabsorción de otros medicamentos tomados al mismo tiempo.

Al tomar medicamentos que contengan sustancias como guar, colestiramina y colestipol al mismo tiempo, no se puede descartar la reducción de la reabsorción del cloruro de trospio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de medicamentos que contienen estas sustancias.

Las investigaciones sobre las interacciones metabólicas relacionadas con el cloruro de trospio se realizaron in vitro utilizando enzimas del citocromo P-450 que están involucradas en el metabolismo de sustancias farmacológicas (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). No se pudo demostrar la influencia del cloruro de trospio sobre las actividades metabólicas. Debido a que el cloruro de trospio solo se metaboliza en pequeña medida, y que la hidrólisis del éster representa la única vía metabólica relevante, no hay interacciones como consecuencia del metabolismo.

Además, ni los estudios clínicos ni la farmacovigilancia han revelado datos que indiquen interacciones clínicamente relevantes.

## Poblaciones Especiales

### Fertilidad, embarazo y lactancia

En estudios con animales no se ha encontrado evidencia que indique que el cloruro de trospio tenga una influencia dañina directa o indirecta sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No obstante, debido a la falta de experiencia con este fármaco en humanos durante el embarazo y la lactancia, Trosbio 15 mg solo debe usarse durante el embarazo o la lactancia después de un examen a fondo de la indicación.

Vía de administración: oral

### Dosificación y grupo etario

La dosis diaria recomendada es de 45 mg de cloruro de trospio. Después de analizar la eficacia y tolerancia individuales, el médico tratante puede reducir la dosis diaria a 30 mg. La dosis administrada está en concordancia con la siguiente tabla.

Dosis diaria	Dosis / Día	Dosis individual correspondiente
45 mg (dosis diaria recomendada)	3 veces al día 1 comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio
	o 2 comprimidos recubiertos por la mañana y 1 comprimido recubierto por la noche	30 mg de cloruro de trospio  15 mg de cloruro de trospio
30 mg	2 veces al día 1 comprimido recubierto	15 mg de cloruro de trospio

### Grupos especiales de pacientes

#### Pacientes con función renal reducida

En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina entre 10 y 50 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>), la dosis inicial debe ajustarse según la gravedad de la insuficiencia renal.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La dosis diaria recomendada es 1 x 15 mg o 2-3 x 7,5 mg (correspondiente a 2 -3 x 1/2 comprimido). La dosis individual debe determinarse según la eficacia y tolerancia individual. Los comprimidos recubiertos de 15 mg se pueden dividir en dosis iguales de 7,5 mg cada una, como se muestra en la figura siguiente.

Los pacientes con insuficiencia renal grave deben tomar el medicamento con alimentos.

#### Pacientes con función hepática reducida

El ajuste de dosis no parece necesario en pacientes con una alteración leve a moderada de la función hepática (Child-Pugh 5-6 o 7-9) (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

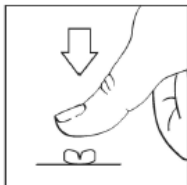
No se han realizado estudios para pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh > 10; clase C), lo que significa que no se puede recomendar el tratamiento en estos casos.

#### Uso en niños

No se recomienda el tratamiento en niños menores de 12 años ya que no existen datos.

#### Modo y duración del tratamiento

Como se muestra en la figura, los comprimidos se pueden romper en dos partes. Para ello, coloque el comprimido sobre una superficie dura y use el pulgar para presionar la muesca de rotura (aplicando una presión breve y fuerte) para dividir el comprimido en dos partes de igual tamaño.



Ingiera los comprimidos recubiertos o sus partes enteras con una cantidad suficiente de líquido en el estómago vacío antes de una comida.

La necesidad de continuar el tratamiento debe controlarse a intervalos regulares de 3 a 6 meses.

#### Condición de venta:

- Venta con fórmula médica

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

## - Uso Institucional

**Norma farmacológica: 19.18.0.0.N140**

**Finalmente, se solicita al interesado aclarar la solicitud de evaluación de inserto, información para prescribir y PGR, dado que no se evidencia en la misma.**

### 3.1.6.2 IVERCOVEX® 18 MG

Expediente : 20196887  
Radicado : 20211019477 / 20211231011  
Fecha : 02/11/2021  
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición  
Cada tableta contiene Ivermectina 18 mg

Forma farmacéutica: Tableta

#### Indicaciones

- Tratamiento de estrogiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)
- Tratamiento de presunta microfilaremia o microfilaremia diagnosticada en pacientes con filariosis linfática debido a *Wuchereria bancrofti*
- Tratamiento de sarna sarcóptica humana. El tratamiento está justificado en casos en los que la sarna se haya diagnosticado clínicamente y/o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico oficial, el tratamiento no está justificado en casos de prurito.
- También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Embarazo durante los tres primeros meses y lactancia. Hepatopatías. La seguridad en niños menores de 5 años no está comprobada.

#### Precauciones y advertencias

##### Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estrongiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de infecciones por filarias o por anguiluliasis. No se dispone de información que demuestre la eficacia de la ivermectina para matar o prevenir la maduración de las larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina actúe contra el gusano adulto de ninguna de las especies de las filarias.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga ningún efecto beneficioso para el síndrome de eosinofilia pulmonar tropical, la linfadenitis ni la linfageítis observados en los casos de infección con filarias.

Después de la administración de la ivermectina, es probable que la intensidad y la gravedad de los efectos adversos estén relacionadas con la densidad microfilarial previa al tratamiento, concretamente en sangre. En los pacientes coinfectados por *Loa loa*, la densidad microfilarial suele ser mayor, concretamente en sangre, lo que hace que los pacientes tratados sean más propensos a padecer efectos adversos graves. Excepcionalmente, se han registrado efectos adversos en el sistema nervioso central (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y coinfectados por un gran número de microfilarias *Loa loa*. Por consiguiente, con anterioridad a la administración del tratamiento con ivermectina, deberían adoptarse medidas especiales en las zonas endémicas con *Loa loa*.

No se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de quimioterapia masiva para la filariosis causada por *Wuchereria bancrofti* en África. Es posible que la coinfección de otras microfilarias, como la *Loa loa*, tengan como resultado un aumento de las microfíletrias en los pacientes infectados.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es posible que la exposición sistémica de estos pacientes a la DEC cause la aparición de efectos secundarios graves relacionados con los rápidos y efectivos efectos microfilaricidas de este medicamento.

Después de la administración de medicamentos con acciones microfilaricidas rápidas, tales como la DEC, en pacientes que padecían oncocercosis, se registraron reacciones cutáneas y/o sistémicas de diversa gravedad (reacción de Mazzotti), así como reacciones oftalmológicas.

Es posible que estas reacciones se deban a respuestas inflamatorias a la degradación de los medicamentos liberados después de la muerte de las microfilarias.

Es posible que los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también padezcan estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un medicamento microfilaricida, es posible que los pacientes que padezcan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) tengan más probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

Los efectos secundarios están relacionados con la densidad de los parásitos y en la mayoría de los casos son leves y pasajeros, pero es posible que la gravedad sea mayor en los pacientes infectados por más de un parásito, especialmente en el caso de la infestación por Loa loa.

Después de la administración de ivermectina, se han descrito casos excepcionales, graves y potencialmente mortales de encefalopatías, concretamente de pacientes gravemente infectados por Loa loa.

Durante el tratamiento de filariosis por *Wuchereria bancrofti*, parece que la intensidad de efectos no deseados no depende de la dosis, pero está relacionada con la densidad microfilarial en sangre.

Después de la administración de ivermectina en pacientes infectados por *Onchocerca volvulus*, las reacciones de hipersensibilidad observadas causadas por la muerte de las microfilarias están relacionadas con las reacciones de Mazzotti.

En estos pacientes, también se han descrito síntomas de sensación anormal

en los ojos, edemas en los párpados, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y coriorretinitis o coroiditis. Estas manifestaciones, que pueden ser consecuencia de la enfermedad misma, también han sido ocasionalmente descritas después del tratamiento.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Excepcionalmente, fueron graves y, por lo general, remitieron sin que hubiera que administrar un tratamiento corticoesteroide.

En los pacientes que padecían oncocercosis, se registró la aparición de hemorragias conjuntivales.

Después de la ingesta de ivermectina, se han descrito las observaciones relativas a la expulsión del *Ascaris* adulto.

Es posible que, en pacientes con sarna, se haya observado un agravamiento pasajero del prurito al principio del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado.

Reacciones adversas

A continuación, se muestra una clasificación de las reacciones adversas según el tipo de órgano del sistema, su frecuencia en orden decreciente según la gravedad médica.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia se define de la siguiente manera: muy habitual ( $\geq 1/10$ ), habitual (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco habitual (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), excepcional ( $< 1/10\ 000$ ), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Tipo de órgano del sistema	Habitual	Poco habitual	Raro	Excepcional	Desconocido
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático					Hipereosinofilia, leucocitopenia/anemia pasajera  Aumento de las fosfatasas <sup>2</sup> ALAT/alcalinas  Hematurias  Linfadenitis  Adenopatías
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización  Reacciones de Mazzotti <sup>5</sup>		
Trastornos psiquiátricos			Cambios en el estado mental <sup>1</sup>  Aturdimiento <sup>1</sup>		
Trastornos del sistema nervioso			Dificultad para estar de pie/caminar <sup>1</sup>  Letargo <sup>1</sup>  Encefalopatías		Mareos <sup>2</sup>  Somnolencia <sup>2</sup>  Dolores de cabeza <sup>3</sup>  Temblores <sup>2</sup>  Coma <sup>1</sup>  Estupor <sup>1</sup>
Trastornos cardíacos					Taquicardia
Trastornos hepatobiliares					Disfunción hepática  Hepatitis aguda  Aumento de enzimas hepáticas  Hiperbilirubinemia
Trastornos oculares			Hiperemia ocular <sup>1</sup>  Hemorragia subconjuntival <sup>1</sup>		Conjuntivitis  Edemas en los párpados  Uveitis anterior  Conjuntivitis  Limbitis  Queratitis y coriorretinitis o coroiditis

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos auditivos y del laberinto interno				Vértigo <sup>2,3</sup>
Trastornos vasculares				Hipotensión ortostática <sup>3</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico			Disnea	Tos <sup>3</sup> Molestias respiratorias <sup>3</sup> Dolor de garganta <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales			Incontinencia fecal <sup>1</sup>	Anorexia <sup>2,3</sup> Náuseas Dolor abdominal y epigástrico Estreñimiento <sup>2</sup> Diarrea <sup>2</sup> Vómitos <sup>2</sup>
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Sudoración <sup>3</sup> Prurito Erupción urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda <sup>1</sup> Dolor de cuello <sup>1</sup>	Mialgia (incluida la mialgia abdominal) <sup>3</sup> Artralgia <sup>3</sup>
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios				Dolor testicular, molestias <sup>3</sup>
Trastornos metabólicos y nutricionales				Edemas
Infecciones e infestaciones				Expulsión de <i>Ascaris</i>
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración				Astenia <sup>2,3</sup> Fiebre <sup>3</sup> Sensación de debilidad <sup>3</sup> Dolor difuso <sup>3</sup> , escalofríos <sup>3</sup>



## Interacciones

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción

## Poblaciones especiales

### Embarazo

Durante el tratamiento masivo de la oncocercosis, los datos de un número limitado (aproximadamente 300) de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos, tales como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad en menores de un año, que pudieran atribuirse a un tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A día de hoy, no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Estudios con animales han mostrado la toxicidad para la función reproductora (véase la sección 5.3). Sin embargo, el valor diagnóstico de estas observaciones no se ha determinado.

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

### Lactancia materna

La leche materna contiene menos del 2 % de la dosis de ivermectina administrada.

La seguridad de uso no se ha determinado en recién nacidos. La ivermectina tan solo debe administrarse a las madres lactantes en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el bebé.

### Fecundidad

La ivermectina no tuvo efectos adversos en la fecundidad de las ratas cuando se les administró el triple de la dosis humana máxima recomendada de 200 µg/kg (por mg/m<sup>2</sup>/d).

### Vía de administración: Oral

### Dosificación y grupo etario

### Posología

### Tratamiento de estrogiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 24	3 mg	--
25 a 35	6 mg	-
36 a 50	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
51 a 65	200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
69 a 79	200 mcg/kg (hasta 15 mg)	1 (9-mg comprimidos)
≥ 80	200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

### Tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti*

La posología recomendada para la distribución masiva del tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti* es una única dosis oral cada seis meses, diseñada para suministrar aproximadamente entre 150 y 200 µg/kg de peso corporal.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada doce meses, la posología recomendada es de entre 300 y 400 µg/kg del peso corporal, con el fin de mantener una supresión adecuada de la microfilaremia en los pacientes que reciben el tratamiento.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





PESO CORPORAL (kg)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 25	3 mg	--	6 mg	--
26 a 44	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
45 a 64	9 mg	1 (9-mg comprimidos)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
65 a 84	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
≥ 85	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 27 mg)	3 (9-mg comprimidos)

De manera alternativa, si no se dispone de balanzas, es posible determinar la dosis de ivermectina para su uso en campañas de quimioterapia masiva según la altura del paciente como se muestra a continuación:

ESTATURA (cm)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
90 a 119	3 mg	--	6 mg	--
120 a 140	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
141 a 158	9 mg	1 (9-mg tablet)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
> 158	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg tablet)	150 – 200 mcg/kg (hasta 24 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

### Tratamiento de sarna sarcóptica humana

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal.

#### Sarna común:

El restablecimiento solo se considerará definitivo después de cuatro semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o de lesiones de raspado no son motivo para la administración de un segundo tratamiento con anterioridad a esta fecha.

La administración de una segunda dosis dentro de un plazo de las dos semanas siguientes a la dosis inicial tan solo debería considerarse en los siguientes casos:

- a) Cuando aparecen nuevas lesiones específicas
- b) Cuando la exploración parasitológica revela resultados positivos en esa fecha

#### Sarna abundante y costrosa:

En estos casos de infección grave, es posible que sea necesario administrar una segunda dosis, una vez transcurridos entre ocho y quince días del tratamiento con ivermectina, y/o administrar un tratamiento tópico concomitante, con el fin de lograr el restablecimiento.

#### Nota para los pacientes tratados por sarna

Las personas con las que hayan tenido contacto, especialmente las parejas y los miembros de la familia, deberían someterse a un reconocimiento médico lo antes posible y, si fuera necesario, se les debería administrar un tratamiento inmediato para la sarna.

Deberían adoptarse medidas higiénicas de prevención contra una posible reinfección (p. ej.: mantener las uñas de los dedos cortas y limpias) y deberían seguirse atentamente las recomendaciones oficiales respecto de la limpieza de la ropa y de la ropa de cama.

### Tratamiento de infecciones virales

La dosis recomendada es una dosis oral única de 600 microgramos de Ivermectina por kg de peso corporal al día durante 5 días. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina) POR DIA	NUMERO DE COMPRIMIDOS POR DIA
15 a 25	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
26 a 44	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
45 a 64	27 mg	3 (9-mg comprimidos)
65 a 84	36 mg	4 (9-mg comprimidos) o 2 (18-mg comprimidos)
≥ 85	600 mcg/kg (hasta 54 mg)	6 (9-mg comprimidos) o 3 (18-mg comprimidos)

#### Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado en ninguna de las indicaciones.

#### Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivermectina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años en adelante como para poder determinar si respondían al tratamiento de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otro estudio clínico registrado no ha identificado ninguna diferencia entre la respuesta al tratamiento de las personas de edad avanzada y de los pacientes más jóvenes. En general, el tratamiento en personas de edad avanzada debería ser prudente, ya que este grupo representa la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, así como de enfermedad concomitante y de la administración de un segundo tratamiento farmacológico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014661 emitido mediante Acta 10 de 2021 SEM Numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 01 de 01/02/2021 allegado mediante radicado 20211019477

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.6.3., la Sala**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no es satisfactoria. Presenta resúmenes de 28 ensayos clínicos y otros estudios con heterogeneidad clínica, metodológica y estadística que impide establecer con certeza una posible eficacia de ivermectina para el tratamiento o profilaxis de Covid-19; varias revisiones sistemáticas concuerdan en que la evidencia disponible es de baja calidad. Por lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre de un posible beneficio de la ivermectina y recomienda negar la solicitud, incluida la indicación *“También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19)”*. En las indicaciones aprobadas, la Sala no encuentra justificación para la nueva concentración solicitada.

### 3.1.6.3 PASCORBIN® 7.5 G/50 ML

Expediente : 20198260  
Radicado : 20211037545 / 20211234259  
Fecha : 05/11/2021  
Interesado : EUROETIKA LTDA

Composición:  
Cada mililitro de solución inyectable contiene ácido ascórbico 150mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Estados carenciales clínicos de vitamina C cuando la vía oral no es posible o es inadecuada

Contraindicaciones

Los pacientes que sufren de piedras oxalatas al riñón o condiciones de almacenamiento de hierro (talasemia, hemacromatosis, anemia sideroblástica) no deben usar PASCORBIN® 7.5 g/50 ml.

Advertencias y precauciones:

La aplicación intravenosa de altas dosis de PASCORBIN® 7.5 g/50 ml puede causar malfuncionamiento severo de riñón debido a la precipitación de los cristales oxalatos de

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



calcio de las piedras del riñón. Se ha observado este efecto adverso con dosis tan bajas como 1.5 a 2.5 g.

Los pacientes con mal funcionamiento preexistente de riñón se encuentran en riesgo de padecer este efecto adverso. Debe garantizarse una ingesta adecuada de líquidos (de 1 1/2 a 2 l diarios).

Los pacientes que deben seguir una dieta baja en sodio no pueden recibir dosis más altas de PASCORBIN® 7.5 g/50 ml.

Los pacientes que sufren de formación recurrente de piedras en el riñón no pueden recibir más de 100 a 200 mg de vitamina C por día.

Los pacientes que padecen de una insuficiencia terminal de riñón (pacientes en diálisis) no deben recibir más de 50 a 100 mg de vitamina C por día.

Los pacientes que padecen de deficiencia de deshidrogenasa de eritrocitos de fosfato de glucosa-6 (desorden metabólico hereditario de los glóbulos rojos) en algunos casos, han experimentado hemólisis severa (desintegración de glóbulos rojos) con altas dosis de vitamina C (más de 4 g diarios). Por lo tanto, debe evitarse exceder la dosis diaria de 100 a 500 mg de ácido ascórbico.

Uso durante el embarazo y lactancia: No debe excederse la dosis diaria de 100 a 500 mg de ácido ascórbico durante el embarazo y lactancia. El ácido ascórbico se segrega por la leche materna y traspasa la barrera placentaria. A la dosis mencionada no se ha observado que sea teratogénica en humanos. La administración diaria de grandes cantidades de ácido ascórbico a lo largo del embarazo puede dañar el feto.

Uso por parte de menores de 12 años: No debe excederse la dosis diaria de 100 mg de ácido ascórbico por kg de peso corporal en niños menores de 12 años.

Reacciones adversas:

Existen pocos informes de problemas recurrentes de importancia (por ejemplo: desvanecimientos, náuseas, trastornos de visión) y reacciones alérgicas (por ejemplo: pruritos, urticaria, eritema). Pocas veces se ha asociado a infecciones agudas con reacciones como escalofríos y alzas de temperatura.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

#### Interacciones:

PASCORBIN 7.5 g/50 ml puede alterar químicamente otras drogas (debido a su alto potencial redox), por lo tanto, debe probarse su compatibilidad con otras drogas cuando se considere su administración conjunta.

El ácido ascórbico puede interferir con el efecto de los anticoagulantes.

La co- administración de ácido ascórbico y flufenazina reduce las concentraciones de flufenazina en el plasma y la co- administración de ácido ascórbico y aspirina reduce la excreción urinaria de la aspirina e incrementa la excreción urinaria de ácido ascórbico.

Los salicilatos inhiben la captación de ácido ascórbico por parte de los leucocitos (glóbulos blancos) y trombocitos (plaquetas).

Los pacientes sometidos a quimioterapia deben recibir altas dosis de Vitamina C con una pausa de uno a tres días (dependiendo de la vida media de los fármacos utilizados contra el cáncer) de la quimioterapia pues no existe información clínica sobre posibles interacciones.

Información para diabéticos: La administración parenteral de ácido ascórbico interfiere con las pruebas de glucosa de los diabéticos.

#### Poblaciones Especiales:

Uso durante el embarazo y lactancia: No debe excederse la dosis diaria de 100 a 500 mg de ácido ascórbico durante el embarazo y lactancia. El ácido ascórbico se segrega por la leche materna y traspasa la barrera placentaria. A la dosis mencionada no se ha observado que sea teratogénica en humanos. La administración diaria de grandes cantidades de ácido ascórbico a lo largo del embarazo puede dañar el feto. Uso por parte de menores de 12 años: No debe excederse la dosis diaria de 100 mg de ácido ascórbico por kg de peso corporal en niños menores de 12 años

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

A menos que se prescriba lo contrario, debe administrarse 5 ml diarios vía intravenosa lenta. Alternativamente, puede añadirse hasta 50 ml de solución inyectable a una solución en infusión.

Para la administración de una infusión intravenosa periférica breve, se recomienda diluir 50 ml de PASCORBIN 7.5 g/50 ml con 100 ml de solución de cloruro de sodio isotónico y administrar la solución diluida mediante infusión vía intravenosa lenta. Para evitar una deficiencia de vitamina C durante una nutrición (parenteral) artificial prolongada-

- Adultos deben recibir 100 a 500 mg de ácido ascórbico intravenoso por día (equivalente a 0.7 ml a 3.3 ml de PASCORBIN® 7.5 g/50 ml).
- Niños deben recibir 5 a 7 mg de ácido ascórbico vía intravenosa por kilogramo de peso corporal diario.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012878 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 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 sin fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 13574-CO-003 allegado mediante radicado 20211037545

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no controvierte el concepto de la Sala de que la única indicación en la que se ha demostrado utilidad de la vitamina C es en los estados deficitarios (escorbuto), en la cual la posología es *“300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones, lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico”*; por lo anterior, no existe justificación para presentaciones de vitamina C que contengan más de 1000 mg. Por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

**La Sala remite al interesado al concepto emitido en el Acta 21 de 2021 SEM numeral 3.1.13.10 y aclara que aplica para todas las presentaciones de vitamina C.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

### 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

#### 3.1.7.1 METFORMINA 1 g TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA METFORMINA 500 mg TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20157290  
Radicado : 20191003432 / 20211065084  
Intención No. : 2018001127  
Fecha : 08/04/2021  
Interesado : MSN Laboratories Private Limited  
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1 g de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.24, 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, incluyendo el alcance con radicado número 20211065084 mediante el cual el interesado dio respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.24, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto METSAFE 1000 ER Metformina HCl 1000mg tableta de liberación prolongada fabricada por MSN Laboratories Private Limited de Telangana - India, el cual fue comparado frente al producto de referencia Glucophage® SR Metformina HCl 1000mg tableta de liberación prolongada fabricado por Merck Serono – Reino Unido (UK). Adicionalmente se recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto METSAFE 500 ER Metformina HCl 500mg tableta de liberación prolongada fabricada por MSN Laboratories Private Limited de Telangana - India, el cual fue comparado frente al biolote de METSAFE 1000mg Metformina HCl, ambos fabricados por MSN Laboratories Private Limited de Telangana – India.

#### 3.1.7.2 XAROBAN® 20 RIVAROXABÁN 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS XAROBAN® 15 RIVAROXABÁN 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20186442  
Radicado : 20201132963 / 20211057797

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







La salud  
es de todos

Minsalud

Fecha : 25/03/2021  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Rivaroxaban
- Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.25, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20211057797 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.25, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Xaroban® 20mg Ribaroxabán 20mg comprimidos recubiertos, fabricado por Farmacéutica Paraguaya (Asunción – Paraguay) S.A., comparado frente al producto de referencia Xarelto® Rivaroxabán 20mg comprimidos recubiertos, fabricado por Bayer AG de Alemania. Así mismo, se recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto Xaroban® 15 mg Ribaroxabán 15mg comprimidos recubiertos, fabricada por Farmacéutica Paraguaya (Asunción – Paraguay) S.A., comparado frente al biolote Xaroban® Ribaroxabán 20mg comprimidos recubiertos, fabricada por Farmacéutica Paraguaya (Asunción – Paraguay) S.A.

**3.1.7.3 DUTASTERIDA 0.5 MG + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4 MG CÁPSULAS**

Expediente : 20177501  
Radicado : 20201039860 / 20211081016 / 20211201770  
Fecha : 26/04/2021  
Interesado : Exeltis S.A / Astropharma S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.5 mg de Dutasterida + 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Cápsula dura

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, incluyendo los radicados No. 20211081016, 20211201770 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia del producto Tampro Duo – Dutasterida 0,5mg y Tamsulosina HCl 0,4mg cápsula dura, fabricado por Laboratorios Leon Farma S.A., de España. La decisión se fundamenta en virtud de que el interesado no allegó el soporte bibliográfico donde se evidencie que el coeficiente de variación intrasujeto para la dutasterida en el estudio in vivo en ayunas es de 19% ni para el estudio in vivo postprandial, es de 25%, datos con los cuales fue calculado el tamaño de la muestra. Adicionalmente, no se realiza la aclaración ni se allega la consideración estadística respectiva sobre la diferencia de potencia del fármaco dutasterida presentada entre el producto test y el producto de referencia. No se realiza la aclaración de la exclusión de 9 sujetos del análisis estadístico para los cálculos de los parámetros farmacocinéticos de tamsulosina HCl, ni se aclara por qué existe diferencia entre los registros del número de reanálisis reportado y el número de reanálisis tabulados en los expedientes.

#### 3.1.7.4 ELIQUIS® 5 MG

Expediente : 20056956  
Radicado : 20201159775, 20211109053  
Fecha : 08/09/2020  
Interesado : PFIZER S.A.S  
Fabricante : PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS, NEWBRIDGE, IRLANDA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixaban 5mg

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 el producto de la referencia

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar informe de la validación *in vitro* de apixaban donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en Buffer Acetato y pH 6,8 en buffer fosfato siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).**
- **Allegar copia del informe analítico donde se evidencien los resultados primarios de las áreas cromatográficas y el cálculo de porcentaje para cada una de las 12 muestras por punto de muestreo en los medios de disolución de pH 1,2 HCl y pH 6,8 Buffer fosfato, para cada uno de los lotes de apixaban 5mg evaluados (BMS Humacao y Pfizer Newbridge). Adicionalmente indicar las condiciones del ensayo: volumen del medio, temperatura y aparato utilizado.**
- **Allegar la evaluación del perfil de disolución en el medio de buffer acetato pH 4,5, para todas las muestras de apixaban 5mg evaluadas (BMS Humacao y Pfizer Newbridge), siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc). Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 tabletas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.**
- **Allegar información sobre los equipos utilizados en la validación de los parámetros y en la cuantificación del analito apixaban 5mg en el ensayo de disolución (HPLC y Disolutor empleados).**
- **Allegar copia del certificado de GMP de *Pfizer Ireland Pharmaceutical (Ireland)*.**

### 3.1.7.5 ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20040898  
Radicado : 20201159785, 20211109038  
Fecha : 08/09/2020  
Interesado : PFIZER S.A.S  
Fabricante : PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS, NEWBRIDGE, IRLANDA

Composición:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Cada tableta recubierta contiene apixaban 2,5mg

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 el producto de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar informe de la validación *in vitro* de apixaban donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en Buffer Acetato y pH 6,8 en buffer fosfato siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).**
- **Allegar copia del informe analítico donde se evidencien los resultados primarios de las áreas cromatográficas y el cálculo de porcentaje para cada una de las 12 muestras por punto de muestreo en los medios de disolución de pH 1,2 HCl y pH 6,8 Buffer fosfato, para cada uno de los lotes de apixaban 2,5mg evaluados (BMS Humacao y Pfizer Newbridge). Adicionalmente indicar las condiciones del ensayo: volumen del medio, temperatura y aparato utilizado.**
- **Allegar la evaluación del perfil de disolución en el medio de buffer acetato pH 4,5, para todas las muestras de apixaban 2,5mg evaluadas (BMS Humacao y Pfizer Newbridge), siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc). Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 tabletas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.**
- **Allegar información sobre los equipos utilizados en la validación de los parámetros y en la cuantificación del analito apixaban 2,5mg en el ensayo de disolución (HPLC y Disolutor empleados).**
- **Allegar copia del certificado de GMP de *Pfizer Ireland Pharmaceutical (Ireland)*.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

### 3.1.7.6 RIBEX® 20 MG

Expediente : 20202032  
Radicado : 20211086497  
Fecha : 04/05/2021  
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S  
Fabricante : EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rivaroxaban 20mg

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 el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado con la información relacionada del estudio ARL/18/264 para estudios de bioequivalencia *in vivo* del fármaco rivaroxabán 20mg.**
- **Allegar soporte que demuestre que el centro Accutest Research Laboratories Pvt, donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio ARL/18/264, cumplen con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Aclarar cuál es el tamaño del lote 133/18 de rivaroxabán 20mg, ya que la solicitud presentada no se indica la cantidad. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “*un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiéndose que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.*”**
- **Allegar certificado de calidad del medicamento de referencia Xarelto® comprimidos cubiertos 20mg de Bayer SA, lote BXHUF13.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





- Allegar copia de los exámenes laboratorios tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) pre- estudio de los 44 sujetos participantes del estudio y copia de la póliza de seguro médico que cubrió el estudio ARL/18/264 para la determinación de rivaroxabán en plasma de voluntarios sanos realizado en centro Accutest Research Laboratories Pvt.
- Allegar copia de la aprobación del protocolo en su idioma original y copia firmada de los consentimientos informados de 20% de los sujetos participantes.
- Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas al estudio o actas de las monitorias realizadas donde se evidencien las áreas o documentación evaluada durante el desarrollo del estudio ARL/18/264.
- Allegar informe de validación completo para la determinación *in vivo* de Rivaroxaban en plasma, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 7.5 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación de los parámetros y el criterio de aceptación de cada parámetro.
- Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la cuantificación de rivaroxabán en los sujetos participantes del estudio ARL/18/264.
- Allegar datos tabulados de los parámetros farmacocinéticos primarios de los 44 sujetos participantes del estudio ARL/18/264.

### 3.1.7.7 ODRANAL® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19906266  
Radicado : 20191241696 / 20211013596  
Fecha : 29/01/2021  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 150 mg de Bupropion Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013489 emitido mediante Acta No. 12 de 2020,

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

numeral 3.1.7.32, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.7.32, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Bupropion 150mg tabletas recubiertas de liberación prolongada fabricado por Monte Verde, Argentina para Tecnofarma, Colombia frente al producto de la referencia Wellbutrin SR 150mg tabletas recubiertas de liberación prolongada 150mg de GlaxoSmithKline.

### 3.1.7.8 MYORITMO

Expediente : 20054465  
Radicado : 20181087732 / 20211021909  
Fecha : 10/02/2021  
Interesado : ADS PHARMA S.A.S

Composición: Cada Tableta contiene 0.1mg de Betametildigoxina

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015190 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, incluyendo el radicado No. 20211021909 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia del producto Myoritmo® 0,1mg Beta metildigoxina tabletas. La decisión se fundamenta en virtud de que el interesado no allega los soportes analíticos (cromatogramas). No se allegan los exámenes de laboratorio realizados antes y después de la exposición de los participantes al medicamento del estudio BIO031 de acuerdo con los numerales 5.3.1.5 y 5.3.3.2 del protocolo aprobado y requisito indicado en el artículo 7.2.4 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, el interesado no indica como se determinó el tamaño de la muestra, ni su justificación.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

**Finalmente, no se adjuntan los certificados de análisis de los medicamentos test: Myoritmo® 0,1mg lote P001 y referencia: Lanitop® 0,1mg lote C102145, utilizados en el estudio BIO031.**

**3.1.7.9 RIBEX® 15 MG**

Expediente : 20202106  
Radicado : 20211087501  
Fecha : 05/05/2021  
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S  
Fabricante : EUROFARMA ARGENTINA S.A

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene rivaroxaban 15mg

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 el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar informe de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer, sin adición de tensoactivos, a los valores de pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 en buffer fosfato, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).**
- **Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer HCl pH 1,2, buffer acetato pH 4,5; medio buffer fosfato a pH 6,8 y medio de control de calidad para el lote 127/18 de rivaroxabán 15mg comparado frente al biolote rivaroxabán 20mg lote 133/18, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 tabletas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.

- Aclarar cuál es el tamaño del lote 127/18 de rivaroxabán 15mg, ya que la solicitud presentada no se indica la cantidad. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “*un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.*”
- Aclarar el sitio exacto donde fueron realizadas las evaluaciones de los perfiles de disolución de los medicamentos rivaroxabán 20mg y rivaroxabán 15mg. Allegar soporte que demuestre que el centro donde se desarrollaron las evaluaciones cumple con las BPM o BPL para ensayos de disolución.
- Allegar listado de los equipos utilizados en la validación, nombre del fabricante/marca y las fechas de calibración/calificación de estos.

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 KETOROLACO INYECTABLE 30 MG/ML

Expediente : 53287  
Radicado : 20201204950  
Fecha : 04/11/2020  
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada 1 ml de solución contiene 30 mg de ketorolaco trometamol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Analgésico del dolor agudo, mediano y severo. Úsese bajo estricto control y prescripción médica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años, adminístrese con precaución a pacientes con asma.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir, versión: CO\_KETOROLAC TROMETAMINA\_SOLINY\_30MG-ML\_PI\_L. Revisión: Octubre2020

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora requiere al interesado ajustar la información farmacológica así:

### 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.**

**Niños o adolescentes menores de 18 años de edad.**

**Pacientes con insuficiencia cardíaca grave**

**Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o en pacientes en riesgo de fallo renal debido a disminución del volumen o deshidratación.**

**Durante el embarazo, el parto o la lactancia.**

**Como analgésico profiláctico antes o durante la intervención quirúrgica por su efecto antiagregante plaquetario dado el riesgo de hemorragia.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**Está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el contexto de Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)**

**Ketorolaco inhibe la función plaquetaria y, por tanto, está contraindicado en pacientes con sospecha o confirmación de sangrado cerebrovascular, pacientes que han tenido operaciones con alto riesgo de hemorragia o hemostasis incompleta y pacientes que tengan un alto riesgo de sangrado, como los que sufren diátesis hemorrágica, incluyendo trastornos de la coagulación.**

**Pacientes con terapia anticoagulante, incluyendo warfarina y dosis bajas de heparina (2500 – 5000 unidades cada doce horas).**

**Pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclo-oxigenasa-2.**

**Administración neuroaxial (epidural o intratecal), pues contiene alcohol.**

**La combinación de ketorolaco con pentoxifilina.**

**El tratamiento concomitante con probenecid o sales de litio.**

## **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

***Ketorolaco:* las evidencias epidemiológicas sugieren que ketorolaco puede estar asociado con un elevado riesgo de toxicidad gastrointestinal severa, relativa a otros AINEs, especialmente cuando se usan fuera de indicaciones autorizadas y/o durante periodos de tiempo prolongados.**

**Los médicos deben tener en cuenta que en algunos pacientes el alivio del dolor puede no ocurrir hasta 30 minutos o más, después de la administración IV o IM.**

**Se debe evitar el uso de ketorolaco con AINEs concomitantes, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2.**

**Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de los síntomas.**

**Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales:**

**El sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal, debe ser declarado con todos los AINE, incluida la terapia con ketorolaco, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o un historial previo de problemas gastrointestinales graves.**

**En un estudio de vigilancia post-comercialización en un hospital no aleatorizado, se observaron mayores tasas de hemorragia GI clínicamente grave en pacientes < 65**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



años de edad que recibieron una dosis promedio diaria  $> 90$  mg de ketorolaco IM en comparación con aquellos pacientes que recibieron opioides por vía parenteral. Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales. Los pacientes debilitados parecen tolerar la ulceración o el sangrado menos que otros. La mayoría de los casos gastrointestinales mortales asociados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ocurrieron en pacientes ancianos y/o debilitados.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es mayor con el aumento de las dosis de AINEs, incluido el ketorolaco IV, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación, y en ancianos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente grave depende de la dosis. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Para estos pacientes se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también debe considerarse para los pacientes que requieren ácido acetilsalicílico con una dosis baja concomitante u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. El riesgo relacionado con la edad de sangrado gastrointestinal y perforación es común a todos los AINEs. En comparación con los adultos jóvenes, los ancianos tienen una vida media plasmática aumentada y una aclaración plasmática reducida de ketorolaco. Se recomienda un intervalo de dosificación más largo.

Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas afecciones pueden agravarse.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, especialmente los ancianos, deben informar sobre cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado GI), sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando se produce sangrado GI o ulceración en pacientes que reciben ketorolaco IV, debe retirarse el tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides orales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

El uso en pacientes que toman anticoagulantes como la warfarina está contraindicado.

Al igual que con otros AINEs, la incidencia y la gravedad de las complicaciones gastrointestinales pueden aumentar al aumentar la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco IV. El riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente grave depende de la dosis. Esto es particularmente cierto en pacientes ancianos que reciben una dosis diaria promedio superior a 60 mg/día de ketorolaco IV.

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**Antecedentes de enfermedad de úlcera péptica aumentan la posibilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves durante el tratamiento con ketorolaco.**

### **Efectos hematológicos**

**Los pacientes con trastornos de la coagulación no deben recibir ketorolaco. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante pueden correr un mayor riesgo de sangrado si se les administra, simultáneamente, ketorolaco. El uso concomitante de ketorolaco y heparina profiláctica a dosis bajas (2500 - 5000 unidades cada doce horas) y dextranos no se ha estudiado de forma extensa y también puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado. Los pacientes que ya toman anticoagulantes o que requieren heparina en dosis bajas no deben recibir ketorolaco. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes que reciben otra terapia con medicamentos que interfieren con la hemostasia si se les administra ketorolaco. En estudios clínicos controlados, la incidencia de hemorragia post-operatoria clínicamente significativa fue inferior al 1%.**

**Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. En pacientes con sangrado normal, los tiempos de sangrado aumentaron, pero no fuera del rango habitual de dos a once minutos. A diferencia de los efectos prolongados del ácido acetilsalicílico, la función plaquetaria vuelve a la normalidad dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con ketorolaco.**

**En el periodo posterior a la comercialización, se notificó hemorragia post-operatoria asociada con el uso perioperatorio de ketorolaco trometamol IM/IV. Por lo tanto, el ketorolaco no debe utilizarse en pacientes que hayan sido sometidos a intervenciones quirúrgicas con un alto riesgo de hemorragia o hemostasia incompleta. Se debe tener precaución cuando la hemostasia estricta es crítica, por ejemplo, en cirugía estética o ambulatoria, resección de la próstata o amigdalectomía. Con el uso de ketorolaco trometamol se han notificado hematomas y otros signos de hemorragia y epistaxis. Los médicos deben ser conscientes de la similitud farmacológica del ketorolaco con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la ciclooxygenasa y el riesgo de sangrado, especialmente en los ancianos.**

### **Reacciones cutáneas**

**Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINEs. Parece que el**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo que tienen los pacientes de sufrir estas reacciones es mayor al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la administración de ketorolaco a la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### **LES y enfermedad mixta del tejido conectivo**

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden tener aumentado el riesgo de sufrir meningitis aséptica.

#### **Retención de líquidos/sodio en condiciones cardiovasculares y edema periférico**

Se requiere precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Se ha observado retención de líquidos, hipertensión y edema periférico en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el ketorolaco, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o patologías similares.

#### **Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se requiere un control y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha informado de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas 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). Aunque no se ha demostrado que ketorolaco aumente los eventos tromboticos como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes para excluir tal riesgo de ketorolaco.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben tratarse con ketorolaco después de una cuidadosa valoración. Debe hacerse una valoración similar antes de iniciar el tratamiento a largo

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plazo de pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y fumar).

### **Insuficiencia cardiovascular, renal y hepática**

Se debe tener precaución en pacientes con afecciones que conducen a una reducción del volumen sanguíneo y/o del flujo sanguíneo renal, donde las prostaglandinas renales desempeñan un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas renales y puede provocar una insuficiencia renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos que pierden volumen debido a la pérdida de sangre o deshidratación severa, pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, ancianos y aquellos que toman diuréticos. En estos pacientes la función renal debe ser monitorizada. La interrupción de la terapia con AINE generalmente viene seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento. El reemplazo inadecuado de líquido/sangre durante la cirugía, que conduce a la hipovolemia, puede conducir a una disfunción renal, que podría exacerbarse cuando se administra ketorolaco. Por lo tanto, se debe corregir la depleción del volumen y se recomienda un control estrecho de la urea sérica y la creatinina y la producción de orina hasta que el paciente esté normovolémico. En pacientes con diálisis renal, el aclaramiento de ketorolaco se redujo a aproximadamente la mitad de la tasa normal y la vida media terminal aumentó aproximadamente el triple.

### **Efectos renales**

Al igual que con otros AINE, ketorolaco debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad renal, ya que es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Se debe tener precaución ya que se ha observado toxicidad renal con ketorolaco y otros AINEs en pacientes con afecciones que conducen a una reducción del volumen sanguíneo y/o del flujo sanguíneo renal, donde las prostaglandinas renales desempeñan un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal.

En estos pacientes, la administración de ketorolaco u otros AINEs puede ocasionar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y puede provocar una descompensación o fallo renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y los ancianos. La interrupción del tratamiento con ketorolaco u otra terapia antiinflamatoria no esteroidea suele ir seguida de la recuperación al estado previo al tratamiento.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolaco puede elevar los niveles plasmáticos de urea, creatinina y potasio después de una dosis.

**Pacientes con insuficiencia renal:** dado que el ketorolaco trometamol y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (creatinina sérica superior a 160  $\mu\text{mol/l}$ ) no deben recibir ketorolaco. Los pacientes con insuficiencia renal menor deben recibir una dosis reducida de ketorolaco (que no exceda los 60 mg/día IM o IV) y su estado renal debe ser supervisado de cerca.

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática:** los pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis no presentan cambios clínicamente importantes en el aclaramiento de ketorolaco o en la vida media terminal.

Pueden ocurrir elevaciones limítrofes de una o más pruebas de función hepática. Estas anomalías pueden ser transitorias, pueden permanecer sin cambios o progresar con la terapia continua. En ensayos clínicos controlados en menos del 1% de los pacientes se produjeron aumentos significativos (más de tres veces el normal) de la transaminasa de glutamato piruvato (SGPT/ALT) o de la transaminasa de oxalacetato de glutamato sérico (SGOT/AST). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas, se debe suspender el tratamiento con ketorolaco.

#### Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) (que incluyen, entre otras, anafilaxia, broncoespasmo, enrojecimiento, erupción, hipotensión, edema laríngeo y angioedema) pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, otros AINEs o ketorolaco IV. Estas también pueden ocurrir en individuos con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma) y pólipos nasales. Las reacciones anafilácticas, como la anafilaxis, pueden tener un desenlace mortal. Por lo tanto, el ketorolaco no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de asma y en pacientes con síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo

#### Retención de líquidos y edema.

Se ha notificado retención de líquidos, hipertensión y edema con el uso de ketorolaco y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o afecciones similares.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





## **Metotrexato**

**Se recomienda precaución cuando se administra metotrexato simultáneamente, ya que se ha informado sobre algunos fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas que reducen el aclaramiento de metotrexato y, por lo tanto, posiblemente aumentan su toxicidad.**

## **Consumo de drogas y dependencia**

**Ketorolaco está desprovisto de potencial adictivo. No se han observado síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca de ketorolaco.**

## **Alcohol**

**Este medicamento contiene alcohol, es perjudicial para personas que padecen de alcoholismo.**

**El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo. Como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.**

## **Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes:**

**Ketorolaco inyectable 30mg/5mL puede enmascarar los síntomas de infecciones, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Ketorolaco inyectable 30mg/5mL para aliviar la fiebre o el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.**

## **Embarazo**

**En vista de los efectos conocidos de los AINEs en el sistema cardiovascular fetal (riesgo de cierre del conducto arterioso), el ketorolaco está contraindicado durante el embarazo o el parto.**

**No existen o hay un número limitado de datos sobre el uso de ketorolaco en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se han notificado anomalías congénitas en asociación con la administración de AINEs en el hombre, sin embargo, estas son de baja frecuencia y no siguen ningún patrón discernible.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementan desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia.**

**Durante el embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:**

**Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);  
disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;**

**La madre y el neonato, al final del embarazo, para:**

- **posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.**
- **inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un parto tardío o prolongado.**

**El ketorolaco cruza la placenta hasta aproximadamente el 10%.**

#### **Parto**

**El ketorolaco está contraindicado en el parto porque, a través de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia uterina.**

**Puede haber una mayor tendencia al sangrado tanto en la madre como en el niño.**

#### **Lactancia**

**Se ha demostrado que el ketorolaco y sus metabolitos pasan al feto y la leche de los animales. El ketorolaco se ha detectado en la leche materna en concentraciones bajas, por lo que el ketorolaco está contraindicado en las madres en fase de lactancia.**

#### **Fertilidad**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**El uso de ketorolaco, como con cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, puede afectar a la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo investigación por infertilidad, se debe considerar dejar de usar ketorolaco.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia, fatiga, trastornos visuales, dolor de cabeza, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con ketorolaco, que puede tener una gran influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan estos u otros efectos similares, no deben conducir ni utilizar maquinaria.**

#### **DOSIFICACIÓN**

##### **Adultos**

**La dosis inicial recomendada de ketorolaco es de 10 mg seguidos de dosis de 10 –a 30 mg cada 4 a 6 horas según se requiera. En el periodo post-operatorio inicial, se puede administrar ketorolaco cada dos horas si fuera necesario. Se debe administrar la dosis mínima efectiva. No se debe superar la dosis diaria de 90 mg para pacientes no ancianos y la dosis diaria de 60 mg para pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal y pacientes de menos de 50 kg de peso. La duración máxima del tratamiento es de 2 días.**

**Se debe reducir la dosis en pacientes de menos de 50 kg de peso.**

**Se pueden usar concomitantemente analgésicos opioides (por ejemplo, morfina, petidina) y pueden que sean necesarios para un efecto analgésico óptimo en el periodo post-operatorio inmediato, cuando el dolor es más severo. Ketorolaco no interfiere en las uniones opioides y no exacerba ni la depresión ni la sedación relacionadas con los opiáceos. Cuando se usan en asociación con ketorolaco IM/IV, la dosis diaria de opioides es generalmente menor que la requerida de forma normal. No obstante, los efectos secundarios de los opioides se deben de tener en cuenta igualmente, especialmente en el día de la cirugía.**

##### **Ancianos**

**Los ancianos son más sensibles a las graves consecuencias de los efectos adversos. Si se considera necesaria la administración de un AINE, se debe usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible. El paciente debe ser monitorizado**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

regularmente para evitar sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs. No se debe superar una dosis diaria total de 60 mg.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

#### **Insuficiencia renal**

Ketorolaco está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave; y se debe administrar una dosis reducida en pacientes con menor grado de insuficiencia renal (sin superar una dosis IV o IM de 60 mg/día).

#### **Forma de administración**

Ketorolaco debe administrarse de forma intramuscular o como bolo directo en inyección intravenosa.

Dosis intravenosas en bolo deben administrarse durante al menos 15 segundos. Ketorolaco no se debe administrar por vía epidural o espinal.

El inicio del efecto analgésico después de la administración IV e IM es similar y es aproximadamente a los 30 minutos, con un máximo de analgesia dentro de una a dos horas. La duración media de la analgesia es generalmente de cuatro a seis horas.

La dosis se debe ajustar acorde a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

La administración de dosis intramusculares o intravenosas múltiples diarias continuas de ketorolaco no deben exceder los dos días ya que los efectos adversos pueden incrementarse con el uso prolongado. Hay datos limitados en lo que se refiere a la administración de dosis durante períodos más prolongados, ya que la gran mayoría de los pacientes se han transferido a medicamentos orales o ya no requieren tratamiento analgésico después de este tiempo.

Los efectos adversos pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja durante el período más corto necesario para controlar los síntomas.

#### **INTERACCIONES**

Los siguientes medicamentos **NO** se deben co-administrar con ketorolaco:

**AINEs/ ácido acetilsalicílico: Ketorolaco no debe usarse con otros AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o en pacientes que reciban ácido**

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





acetilsalicílico debido al aumento del riesgo de inducir efectos adversos graves relacionados con los AINE.

**Tromboxano:** el ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria, reduce las concentraciones de tromboxano y prolonga el tiempo de sangrado. A diferencia de los efectos prolongados de la aspirina, la función plaquetaria vuelve a la normalidad dentro de las 24-48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con ketorolaco.

**Anticoagulantes:** Ketorolaco está contraindicado en combinación con anticoagulantes, como la warfarina, ya que la administración conjunta de AINEs y anticoagulantes puede aumentar el efecto anticoagulante.

Aunque los estudios no indican una interacción significativa entre ketorolaco y warfarina o heparina, el uso concomitante de ketorolaco y la terapia que afecta la hemostasia, incluidas las dosis terapéuticas del tratamiento anticoagulante (warfarina), la heparina profiláctica de dosis baja (2500-5000 unidades cada 12 horas) y los dextranos pueden estar asociados con un mayor riesgo de sangrado.

**Litio:** La inhibición del aclaramiento renal de litio, que conduce a un aumento en la concentración de litio en plasma, se ha notificado con algunos fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas. Se han notificado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de litio durante el tratamiento con ketorolaco.

**Probenecida** no se debe administrar conjuntamente con ketorolaco ya que da lugar a un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas y la vida media de ketorolaco.

**Mifepristona:** los AINEs no deben usarse durante ocho a doce días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir los efectos de la mifepristona.

**Pentoxifilina:** cuando ketorolaco se administra junto con pentoxifilina, hay una mayor tendencia al sangrado.

Los siguientes medicamentos en combinación con ketorolaco se deben co-administrar con precaución:

**Corticosteroides:** Al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución cuando se administran conjuntamente con corticosteroides debido al aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):** Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal cuando los agentes antiplaquetarios y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs.

**Metotrexato:** La administración concomitante de ketorolaco y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen el aclaramiento de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad.

Se ha notificado que algunos fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas reducen el aclaramiento de metotrexato y, por lo tanto, aumentan su toxicidad.

**Digoxina:** ketorolaco trometamol no altera la unión de la proteína digoxina. Estudios in vitro han indicado que a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 µg/ml), la unión de ketorolaco se reduce de aproximadamente 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial doble en las concentraciones plasmáticas de ketorolaco no unido.

Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión de ketorolaco a la proteína.

**Diuréticos:** La solución inyectable de ketorolaco redujo la respuesta diurética a la furosemida en sujetos sanos normovolémicos en aproximadamente un 20%, por lo que se debe tener especial cuidado en pacientes con descompensación cardíaca.

La administración conjunta con diuréticos puede reducir el efecto diurético y aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.

**Ciclosporina:** Al igual que con todos los AINEs, se recomienda precaución cuando se co-administra ciclosporina debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

**Tacrolimus:** existe un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimus.

**Diuréticos y antihipertensivos:** Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. El riesgo de insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible, puede aumentar en algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos) cuando los inhibidores de la ECA y/o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se combinan con AINEs. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente titulados y se debe considerar monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente a partir de entonces.

**Glucósidos cardíacos:** los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos cuando se administran conjuntamente con glucósidos cardíacos.

**Antibióticos de quinolona:** los estudios en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

**Zidovudina:** los AINEs administrados junto con zidovudina aumentan el riesgo de toxicidad hematológica. Existe evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Se ha demostrado que ketorolaco reduce la necesidad de analgesia concomitante con opioides cuando se administra para el alivio del dolor postoperatorio.

No existe evidencia en estudios en animales o humanos de que el ketorolaco trometamol induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarse a sí mismas u otros fármacos. Por lo tanto, no se espera que ketorolaco altere la farmacocinética de otros fármacos debido a los mecanismos de inhibición o inducción de enzimas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Post comercialización

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir en pacientes que reciben ketorolaco; se desconocen las frecuencias de los eventos notificados porque se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto.

#### Desórdenes gastrointestinales:

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal.

Úlceras pépticas, úlceras, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces mortales, especialmente en ancianos, puede ocurrir: Náuseas, dispepsia, dolor / malestar abdominal, hematemesis, estomatitis, sequedad de boca, esofagitis, diarrea, eructos, estreñimiento, flatulencia, plenitud, melena, ulceración gastrointestinal, sangrado rectal, ulceración estomatitis, vómitos, pancreatitis,

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menos frecuencia, la gastritis ha sido observado.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Trombocitopenia, púrpura, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Anafilaxia, reacciones anafilactoides, reacciones anafilactoides como anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal, reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, enrojecimiento, erupción, hipotensión, edema laríngeo.

Estos también pueden ocurrir en personas con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma y pólipos nasales).

**Infeción:**

Meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunitarios existentes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como como rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación;

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

Anorexia, hiponatremia, hiperpotasemia

**Desórdenes psiquiátricos:**

Pensamiento anormal, depresión, euforia, insomnio, ansiedad, nerviosismo, reacciones psicóticas, sueños anormales, alucinaciones, incapacidad para concentrarse, somnolencia, confusión, estimulación.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Mareos, dolor de cabeza, parestesia, convulsiones, gusto anormal, hipercinesia.

**Trastornos oculares:**

Neuritis óptica, visión anormal, alteraciones visuales.

**Trastornos del oído:**

Hipoacusia, acúfenos, vértigo

**Trastornos renales y urinarios:**

Aumento de la frecuencia urinaria, oliguria, insuficiencia renal aguda, síndrome urémico hemolítico, dolor en el costado (con o sin hematuria + - azotemia), nefritis intersticial, retención urinaria, síndrome nefrótico. Al igual que con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales, pueden aparecer signos de insuficiencia renal, como por ejemplo, pero sin limitarse a, elevaciones de creatinina y potasio después de una dosis de ketorolaco.

**Trastornos cardíacos:**

Bradycardia, palpitaciones, insuficiencia cardíaca

**Trastornos vasculares:**

Enrojecimiento, palidez, hipertensión, edema, hipotensión, hemorragia posoperatoria de la herida, hematoma.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque el ketorolaco no ha demostrado aumentar los eventos trombóticos, como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes para excluir dicho riesgo.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

**Infertilidad femenina**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Disnea, asma, edema pulmonar, epistaxis.**

**Trastornos hepato biliares:**

**Hepatitis, ictericia colestásica e insuficiencia hepática.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**prurito, urticaria, púrpura, angiodema, dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, sudoración, reacciones ampollasas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara). Además, se ha observado eritema multiforme y fotosensibilidad cutánea.**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

**Mialgia, trastornos funcionales,**

**Trastornos generales y condición del lugar de administración:**

**Sed excesiva, astenia, aumento de peso, fiebre, reacciones y dolor en el lugar de la inyección, dolor de pecho, malestar, fatiga.**

**Investigaciones:**

**Prolongación del tiempo de sangrado, aumento de la urea sérica y aumento de la creatinina, función hepática anormal**

**Se requiere al interesado ajustar la información farmacológica de la Información para prescriptor al presente concepto y ajustar el nombre del producto presentado en la IPP a Ketorolaco inyectable 30mg/mL, conforme se encuentra aprobado en el registro sanitario.**

### **3.1.9.2 BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS**

Expediente : 41726

Radicado : 20211222913

Fecha : 22/10/2021

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada 1 mL contiene n-butilbromuro de hioscina 2mg, acetaminofén (paracetamol) 100mg

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Analgésico, antiespasmódico

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática, taquicardia, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico, estenosis pilórica, obstrucción intestinal y apendicitis. "contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos".

Advertencias: "suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si: \*se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. \*se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. \*usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico y otros aines y se presenta una reacción similar con este producto. \*se presenta sangrado inesperado al cepillarse. \*estas reacciones son raras.

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 en interacciones
- Información para prescribir versión CCDS v.3.0-LRC 08-07-2021. Revisión local 30/09/2021 allegado mediante radicado No. 20211222913

Nueva dosificación

Se recomienda la siguiente dosificación:

Lactantes de 2 a 3 meses:

2 gotas por Kg de peso corporal (10 mg de Paracetamol y 0.2 mg de Butilbromuro de Hioscina). De dos y hasta 4 veces por día.

Niños mayores de 3 meses:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

En principio, el rango de dosis recomendada es 2-3 gotas (10-15 mg Paracetamol y 0.2-0.3 mg Butilbromuro de Hioscina) por Kg de peso corporal.

La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y el 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:

4-11 meses: 16 gotas hasta 4 veces al día.

12-23 meses: 24 gotas hasta 4 veces al día.

2-4 años: 32 gotas hasta 4 veces al día. 5-7 años: 48 gotas hasta 4 veces al día

8-10 años: 64 gotas hasta 4 veces al día.

Buscapina® Compositum NF Gotas no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo (por más de 3 días) o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.

Nuevas contraindicaciones

BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS está contraindicado en:

- hipersensibilidad conocida al butilbromuro de hioscina, al paracetamol u otros componentes del fármaco
- Miastenia gravis
- estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal
- íleo paralítico u obstructivo
- megacolon
- insuficiencia hepatocelular grave (Child-Pugh C).
- Taquicardia y taquiarritmia
- Glaucoma de ángulo cerrado no tratado
- Retención urinaria debido a una patología uretro-prostática u obstrucción en salida de la vejiga, por ejemplo, hipertrofia prostática.
- Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática
- Obstrucción intestinal y apendicitis

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto (consulte la sección “advertencias y precauciones”) el uso del producto está contraindicado

Nuevas precauciones o advertencias

En caso de dolor abdominal intenso, no explicado que persista o empeore, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales,

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





sensibilidad abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, deberá buscarse inmediatamente ayuda médica.

Para evitar una sobredosis, debe asegurarse de que cualquier otro medicamento que se tome al mismo tiempo no contenga paracetamol, uno de los componentes activos de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS.

Puede producirse daño hepático si se excede la dosis recomendada de paracetamol. BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS debe usarse con precaución en:

- deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- uso crónico de alcohol, incluido el cese reciente de la ingesta de alcohol
- insuficiencia renal grave
- Síndrome de Gilbert
- Insuficiencia hepatocelular leve a moderada (Child - Pugh A / B)
- Reservas bajas de glutatión.

En tales casos, BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS solo debe usarse bajo supervisión médica y, si es necesario, la dosis debe reducirse o los intervalos entre las administraciones individuales deben prolongarse.

El hemograma y las funciones renal y hepática deberán controlarse después de un uso prolongado.

El uso amplio de analgésicos, especialmente en dosis altas, puede provocar dolores de cabeza que no deben ser tratados con dosis más altas del medicamento.

Reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, shock anafiláctico) se observan con poca frecuencia. Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR):

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y se debe vigilar de cerca la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen síntomas o signos de SSJ y NET (p. Ej., Erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en las mucosas), los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS y buscar atención médica.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y / o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede producirse hepatotoxicidad con paracetamol incluso a dosis terapéuticas, después de un tratamiento de corta duración y en pacientes sin disfunción hepática preexistente.

La interrupción brusca de analgésicos después de un uso prolongado en dosis altas puede provocar síntomas de abstinencia (por ejemplo, dolor de cabeza, cansancio, nerviosismo), que normalmente se resuelven en pocos días. La reingesta de analgésicos dependerá de las indicaciones médicas y la disminución de los síntomas de abstinencia.

BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS no debe ser tomado por más de 3 días a menos que lo indique un médico. Si el dolor persiste o empeora, si aparecen nuevos síntomas, o si el enrojecimiento o la hinchazón continúan se debe consultar al médico ya que estos pueden ser síntomas de una enfermedad grave.

Debido al potencial riesgo de complicaciones anticolinérgicas, también debe utilizarse con precaución en pacientes propensos a glaucoma de ángulo estrecho, así como en pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o urinarias y en los pacientes proclives a presentar una taquiarritmia.

Buscapina® Compositum NF Gotas contiene los excipientes parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS contiene el excipiente metabisulfito sódico (E223), el cual en casos raros puede causar reacciones de hipersensibilidad severas y broncoespasmo.

1 gota contiene 6,88 mg de sorbitol, es decir 1,761 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada para niños de 8-10 años. Los pacientes con la rara condición hereditaria de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes  $\geq 10\%$ ;

Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ;

Poco frecuente  $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ;

Raro  $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ;

Muy raro  $< 0.01\%$ ;

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:**

Desconocidos: Agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de 6-fosfato-deshidrogenasa.

**Desórdenes del sistema inmune:**

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

Raro: Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

Desconocidos: Reacciones anafilácticas, disnea, hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

**Desórdenes cardíacos:**

Raro: Taquicardia.

**Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:**

Desconocido: Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

**Desórdenes de la piel y subcutáneos:**

Muy raros: Eritema, urticaria, rash.

Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantemata aguda, exantema fijo medicamentoso.

**Desórdenes gastrointestinales:**

Poco frecuente: Boca seca (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

**Desórdenes hepatobiliares:**

Desconocido: Hepatitis citolítica, que puede desencadenar falla hepática aguda.

**Desórdenes renales y urinarios:**

Desconocido: Retención urinaria.

**Desórdenes oculares:**

Muy raros: trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía;

Ataques agudos de glaucoma.

**Nuevas interacciones**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Es posible que dosis de Paracetamol, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran en conjunto con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.

El Paracetamol puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que están tomando warfarina y otros antivitaminicos K. Los pacientes que toman Paracetamol y antivitaminica K deben ser monitoreados por una apropiada coagulación y complicaciones hemorrágicas.

La administración conjunta de flucoxacilina con Paracetamol puede provocar acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de agotamiento de glutatión, como sepsis, desnutrición o alcoholismo crónico.

Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre Paracetamol y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de Paracetamol a largo plazo, a pacientes tratados con anticoagulantes, sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.

El uso concomitante de Paracetamol y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ello, Buscapina® Compositum NF Gotas, sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.

La ingesta de probenecid inhibe la unión del Paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de Paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de Paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción de Paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina) puede ser intensificado por Buscapina® Compositum NF Gotas.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicárdicos de los  $\beta$ -adrenérgicos pueden aumentarse por Buscapina® Compositum NF gotas.

Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como, por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de Paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida o domperidona, conduce a un aumento en la tasa de absorción de Paracetamol.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### **Nueva dosificación**

**Se recomienda la siguiente dosificación:**

**Lactantes de 2 a 3 meses:**

**2 gotas por Kg de peso corporal (10 mg de Paracetamol y 0.2 mg de Butilbromuro de Hioscina). De dos y hasta 4 veces por día.**

**Niños mayores de 3 meses:**

**En principio, el rango de dosis recomendada es 2-3 gotas (10-15 mg Paracetamol y 0.2-0.3 mg Butilbromuro de Hioscina) por Kg de peso corporal.**

**La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y el 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.**

**Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud  
es de todos

Minsalud

**4-11 meses: 16 gotas hasta 4 veces al día.**

**12-23 meses: 24 gotas hasta 4 veces al día.**

**2-4 años: 32 gotas hasta 4 veces al día. 5-7 años: 48 gotas hasta 4 veces al día**

**8-10 años: 64 gotas hasta 4 veces al día.**

**Buscapina® Compositum NF Gotas no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo (por más de 3 días) o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

**BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS está contraindicado en:**

- **hipersensibilidad conocida al butilbromuro de hioscina, al paracetamol u otros componentes del fármaco**
- **Miastenia gravis**
- **estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal**
- **íleo paralítico u obstructivo**
- **megacolon**
- **insuficiencia hepatoceleular grave (Child-Pugh C).**
- **Taquicardia y taquiarritmia**
- **Glaucoma de ángulo cerrado no tratado**
- **Retención urinaria debido a una patología uretro-prostática u obstrucción en salida de la vejiga, por ejemplo, hipertrofia prostática.**
- **Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática**
- **Obstrucción intestinal y apendicitis**

**En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto (consulte la sección “advertencias y precauciones”) el uso del producto está contraindicado**

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

**En caso de dolor abdominal intenso, no explicado que persista o empeore, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, sensibilidad abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, deberá buscarse inmediatamente ayuda médica.**

**Para evitar una sobredosis, debe asegurarse de que cualquier otro medicamento que se tome al mismo tiempo no contenga paracetamol, uno de los componentes activos de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**Puede producirse daño hepático si se excede la dosis recomendada de paracetamol. BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS debe usarse con precaución en:**

- **deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa**
- **uso crónico de alcohol, incluido el cese reciente de la ingesta de alcohol**
- **insuficiencia renal grave**
- **Síndrome de Gilbert**
- **Insuficiencia hepatocelular leve a moderada (Child - Pugh A / B)**
- **Reservas bajas de glutatión.**

**En tales casos, BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS solo debe usarse bajo supervisión médica y, si es necesario, la dosis debe reducirse o los intervalos entre las administraciones individuales deben prolongarse.**

**El hemograma y las funciones renal y hepática deberán controlarse después de un uso prolongado.**

**El uso amplio de analgésicos, especialmente en dosis altas, puede provocar dolores de cabeza que no deben ser tratados con dosis más altas del medicamento.**

**Reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, shock anafiláctico) se observan con poca frecuencia. Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS.**

**Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR):**

**Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y se debe vigilar de cerca la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen síntomas o signos de SSJ y NET (p. Ej., Erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en las mucosas), los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS y buscar atención médica.**

**Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y / o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**

**Puede producirse hepatotoxicidad con paracetamol incluso a dosis terapéuticas, después de un tratamiento de corta duración y en pacientes sin disfunción hepática preexistente.**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

La interrupción brusca de analgésicos después de un uso prolongado en dosis altas puede provocar síntomas de abstinencia (por ejemplo, dolor de cabeza, cansancio, nerviosismo), que normalmente se resuelven en pocos días. La reingesta de analgésicos dependerá de las indicaciones médicas y la disminución de los síntomas de abstinencia.

**BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS** no debe ser tomado por más de 3 días a menos que lo indique un médico. Si el dolor persiste o empeora, si aparecen nuevos síntomas, o si el enrojecimiento o la hinchazón continúan se debe consultar al médico ya que estos pueden ser síntomas de una enfermedad grave.

Debido al potencial riesgo de complicaciones anticolinérgicas, también debe utilizarse con precaución en pacientes propensos a glaucoma de ángulo estrecho, así como en pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o urinarias y en los pacientes proclives a presentar una taquiarritmia.

Buscapina® Compositum NF Gotas contiene los excipientes parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS** contiene el excipiente metabisulfito sódico (E223), el cual en casos raros puede causar reacciones de hipersensibilidad severas y broncoespasmo.

1 gota contiene 6,88 mg de sorbitol, es decir 1,761 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada para niños de 8-10 años. Los pacientes con la rara condición hereditaria de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

#### Nuevas reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes  $\geq 10\%$ ;

Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ;

Poco frecuente  $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ;

Raro  $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ;

Muy raro  $< 0.01\%$ ;

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

#### **Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:**

**Desconocidos:** Agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de 6-fosfato-deshidrogenasa.

#### **Desórdenes del sistema inmune:**

**Poco frecuentes:** Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

**Raro:** Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

**Desconocidos:** Reacciones anafilácticas, disnea, hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

#### **Desórdenes cardiacos:**

**Raro:** Taquicardia.

#### **Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:**

**Desconocido:** Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

#### **Desórdenes de la piel y subcutáneos:**

**Muy raros:** Eritema, urticaria, rash.

**Desconocidos:** Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantemata aguda, exantema fijo medicamentoso.

#### **Desórdenes gastrointestinales:**

**Poco frecuente:** Boca seca (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

#### **Desórdenes hepatobiliares:**

**Desconocido:** Hepatitis citolítica, que puede desencadenar falla hepática aguda.

#### **Desórdenes renales y urinarios:**

**Desconocido:** Retención urinaria.

#### Desórdenes oculares:

**Muy raros:** trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía;

**Ataques agudos de glaucoma.**

#### **Nuevas interacciones**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**Es posible que dosis de Paracetamol, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran en conjunto con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.**

**En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.**

**El Paracetamol puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que están tomando warfarina y otros antivitaminicos K. Los pacientes que toman Paracetamol y vitamina K deben ser monitoreados por una apropiada coagulación y complicaciones hemorrágicas.**

**La administración conjunta de flucoxacilina con Paracetamol puede provocar acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de agotamiento de glutatión, como sepsis, desnutrición o alcoholismo crónico.**

**Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre Paracetamol y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de Paracetamol a largo plazo, a pacientes tratados con anticoagulantes, sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.**

**El uso concomitante de Paracetamol y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ello, Buscapina® Compositum NF Gotas, sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.**

**La ingesta de probenecid inhibe la unión del Paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de Paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de Paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.**

**La colestiramina reduce la absorción de Paracetamol.**

**La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.**

**El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros**

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



La salud  
es de todos

Minsalud

anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina) puede ser intensificado por Buscapina® Compositum NF Gotas.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicárdicos de los  $\beta$ -adrenérgicos pueden aumentarse por Buscapina® Compositum NF gotas.

Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como, por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de Paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida o domperidona, conduce a un aumento en la tasa de absorción de Paracetamol.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CCDS v.3.0-LRC 08-07-2021. Revisión local 30/09/2021 allegado mediante radicado No. 20211222913.

### 3.1.9.3 PIROXICAM GEL AL 0,5%

Expediente : 57692  
Radicado : 20211224484  
Fecha : 25/10/2021  
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:  
Cada 100g de gel contiene piroxicam polvo micronizado 500mg

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:  
Tratamiento sintomático del dolor, secundario a Traumatismos leves y moderados y del dolor articular crónico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroides, por tanto, no debe administrarse a pacientes en quienes

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angioedema o urticaria. Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana, consulte a su médico. No se ha establecido la seguridad del producto durante embarazo y lactancia, si se presenta irritación local, se deberá discontinuar. No aplicar en ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel o cuando existan otras lesiones que afectan el área de aplicación ni en niños menores de doce (12) años de edad.

**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 en interacciones
- Inserto Versión CO\_PIROXICAM\_GEL\_5mg-g\_PIL\_L. Fecha de revisión 20 de octubre del 2021 allegado mediante radicado No. 20211224484
- Información para prescribir versión CO\_CO\_PIROXICAM\_GEL\_5mg-g\_PI\_L. Fecha de revisión 20 de octubre del 2021 allegado mediante radicado No. 20211224484

Nueva dosificación

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis dependerá de la extensión de la zona afectada. La dosis normal es de 1 gramo a 3 gramos (3-9 cm de gel), equivalentes a 5 ó 15 mg de piroxicam, repitiendo la aplicación de 2 a 4 veces al día. Después de la aplicación, deben lavarse las manos a no ser que éstas sean el lugar de tratamiento. No aplicar más de 7 días seguidos.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

No administrar en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia en esta población.

Población de edad avanzada (>65 años):

No se requiere una modificación de la dosis para este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No hay recomendaciones especiales de uso en estos grupos de pacientes.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Forma de administración

Uso cutáneo

No deberán emplearse vendajes oclusivos.

Desenroscar el tapón y practicar una abertura en la boca del tubo con la parte superior del mismo. Sustituir el tapón de origen por el aplicador laminar. A partir de este momento el tapón de origen puede desecharse. Destapar el aplicador, extender una lámina de gel sobre la superficie afectada y friccionar suavemente hasta su absorción. Cierre bien el tubo después de su utilización.

El gel se extenderá sobre la zona afectada con un suave masaje hasta que no quede residuo del medicamento sobre la piel.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a piroxicam o a alguno de los excipientes.
- Existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, por lo que no se recomienda el uso de Piroxicam en los pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas provocadas por ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

Nuevas precauciones y advertencias

-Erupción fija de fármacos (FDE): Se han notificado casos de erupción medicamentosa fija (con piroxicam. No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de enfermedad relacionada con piroxicam. Potencial: Puede producirse reactividad cruzada con otros oxicams.

– Irritación local: Si se desarrolla irritación local, se debe suspender el uso y administrar la terapia adecuada instituida según sea necesario. Mantener alejado de los ojos y las superficies mucosas. No se debe aplicar en ningún sitio afectado por lesiones cutáneas abiertas, dermatitis o infección.

– Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación.

– Los pacientes con factores de riesgo significativos de padecer eventos gastrointestinales graves, únicamente serán tratados con piroxicam tras una valoración del riesgo beneficio y se debe considerar la necesidad de terapia combinada con gastro-protectores.

– Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas con el uso de piroxicam, por vía sistémica.

– Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







- Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con piroxicam debe ser suspendido. Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha desarrollado el SSJ o la NET por el uso de piroxicam vía oral, Piroxicam gel no debe ser utilizado por el paciente.
- Si el uso de Piroxicam produce irritación local o cualquier otro tipo de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y se instaurará el tratamiento adecuado.
- Se han notificado casos de exantema fijo medicamentoso (EFM) con piroxicam. No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de EFM relacionado con piroxicam. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros oxicámicos.
- No debe aplicarse en los ojos, ni en las mucosas, ni en lesiones abiertas de la piel, o en cualquier otra circunstancia en que concurra en el mismo punto de aplicación otro proceso cutáneo ya que el acceso sistémico del fármaco podría desencadenar reacciones adversas propias de los AINEs.
- Cuando la absorción del gel no es completa, se ha observado decoloración de la piel ligera y transitoria.
- No exponer al sol la zona tratada. La exposición solar del área tratada puede provocar reacciones de fotosensibilidad.
- No debe utilizarse con vendajes oclusivos.
- No utilizar en menores de 12 años.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 7 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

#### Advertencias especiales sobre excipientes

Este medicamento contiene 100 mg de propilenglicol en cada gramo de Piroxicam gel.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por órganos y sistemas, y se han clasificado por frecuencias en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se pueden producir las siguientes reacciones con el uso de este medicamento, que desaparecen al suspender el tratamiento:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis de contacto, eccema y reacción cutánea por fotosensibilidad y erupción medicamentosa fija (frecuencia desconocida; consulte la Sección 2.4).

Poco frecuente: eritema, prurito

Frecuencia no conocida: dermatitis, irritación de la piel, descamación en la zona de aplicación Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: irritación de la zona de aplicación, exantema fijo medicamentoso (ver sección 2.4).

También puede aparecer:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: reacción de fotosensibilidad

La administración tópica de forma prolongada o en áreas extensas de piel puede provocar la aparición de reacciones adversas sistémicas típicas de los AINEs.

Se han notificado con frecuencia muy rara reacciones adversas cutáneas graves:

(síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociadas al uso de piroxicam por vía sistémica (ver sección 2.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas Interacciones

No es probable que se produzcan interacciones ya que la absorción sistémica de piroxicam por la aplicación tópica es muy baja. No obstante, se valorará la conveniencia de utilizar otros analgésicos durante el tratamiento de este medicamento.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar las modificaciones solicitadas:**

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

### **Nueva dosificación**

#### **Posología**

##### **Adultos y niños mayores de 12 años:**

La dosis dependerá de la extensión de la zona afectada. La dosis normal es de 1 gramo a 3 gramos (3-9 cm de gel), equivalentes a 5 ó 15 mg de piroxicam, repitiendo la aplicación de 2 a 4 veces al día. Después de la aplicación, deben lavarse las manos a no ser que éstas sean el lugar de tratamiento. No aplicar más de 7 días seguidos.

##### **Poblaciones especiales:**

###### **Población pediátrica:**

No administrar en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia en esta población.

###### **Población de edad avanzada (>65 años):**

No se requiere una modificación de la dosis para este grupo de pacientes.

###### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

No hay recomendaciones especiales de uso en estos grupos de pacientes.

#### **Forma de administración**

##### **Uso cutáneo**

No deberán emplearse vendajes oclusivos.

Desenroscar el tapón y practicar una abertura en la boca del tubo con la parte superior del mismo. Sustituir el tapón de origen por el aplicador laminar. A partir de este momento el tapón de origen puede desecharse. Destapar el aplicador, extender una lámina de gel sobre la superficie afectada y friccionar suavemente hasta su absorción.

Cierre bien el tubo después de su utilización.

El gel se extenderá sobre la zona afectada con un suave masaje hasta que no quede residuo del medicamento sobre la piel.

#### **Nuevas Contraindicaciones**

- **Hipersensibilidad a piroxicam o a alguno de los excipientes.**
- **Existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, por lo que no se recomienda el uso de**

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Piroxicam en los pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas provocadas por ácido acetilsalicílico u otros AINEs.**

### **Nuevas precauciones o advertencias**

**-Erupción fija de fármacos (FDE):** Se han notificado casos de erupción medicamentosa fija (con piroxicam. No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de enfermedad relacionada con piroxicam. Potencial: Puede producirse reactividad cruzada con otros oxicams.

– Irritación local: Si se desarrolla irritación local, se debe suspender el uso y administrar la terapia adecuada instituida según sea necesario. Mantener alejado de los ojos y las superficies mucosas. No se debe aplicar en ningún sitio afectado por lesiones cutáneas abiertas, dermatitis o infección.

– Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación.

– Los pacientes con factores de riesgo significativos de padecer eventos gastrointestinales graves, únicamente serán tratados con piroxicam tras una valoración del riesgo beneficio y se debe considerar la necesidad de terapia combinada con gastro-protectores.

– Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas con el uso de piroxicam, por vía sistémica.

– Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

– Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con piroxicam debe ser suspendido. Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

– Si el paciente ha desarrollado el SSJ o la NET por el uso de piroxicam vía oral, Piroxicam gel no debe ser utilizado por el paciente.

– Si el uso de Piroxicam produce irritación local o cualquier otro tipo de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y se instaurará el tratamiento adecuado.

– Se han notificado casos de exantema fijo medicamentoso (EFM) con piroxicam. No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de EFM relacionado con piroxicam. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros oxicámicos.

– No debe aplicarse en los ojos, ni en las mucosas, ni en lesiones abiertas de la piel, o en cualquier otra circunstancia en que concurra en el mismo punto de aplicación

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



otro proceso cutáneo ya que el acceso sistémico del fármaco podría desencadenar reacciones adversas propias de los AINEs.

- Cuando la absorción del gel no es completa, se ha observado decoloración de la piel ligera y transitoria.
- No exponer al sol la zona tratada. La exposición solar del área tratada puede provocar reacciones de fotosensibilidad.
- No debe utilizarse con vendajes oclusivos.
- No utilizar en menores de 12 años.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 7 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

#### Advertencias especiales sobre excipientes

Este medicamento contiene 100 mg de propilenglicol en cada gramo de Piroxicam gel.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por órganos y sistemas, y se han clasificado por frecuencias en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se pueden producir las siguientes reacciones con el uso de este medicamento, que desaparecen al suspender el tratamiento:

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Dermatitis de contacto, eccema y reacción cutánea por fotosensibilidad y erupción medicamentosa fija (frecuencia desconocida; consulte la Sección 2.4).

**Poco frecuente:** eritema, prurito

**Frecuencia no conocida:** dermatitis, irritación de la piel, descamación en la zona de aplicación

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**  
**Frecuencia no conocida:** irritación de la zona de aplicación, exantema fijo medicamentoso (ver sección 2.4).

También puede aparecer:

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Rara:** reacción de fotosensibilidad

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

La administración tópica de forma prolongada o en áreas extensas de piel puede provocar la aparición de reacciones adversas sistémicas típicas de los AINEs.

Se han notificado con frecuencia muy rara reacciones adversas cutáneas graves:

(síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociadas al uso de piroxicam por vía sistémica (ver sección 2.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### Nuevas Interacciones

No es probable que se produzcan interacciones ya que la absorción sistémica de piroxicam por la aplicación tópica es muy baja. No obstante, se valorará la conveniencia de utilizar otros analgésicos durante el tratamiento de este medicamento.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO\_PIROXICAM\_GEL\_5mg-g\_PIL\_L. Fecha de revisión 20 de octubre del 2021 y la información para prescribir versión CO\_CO\_PIROXICAM\_GEL\_5mg-g\_PI\_L. Fecha de revisión 20 de octubre del 2021 allegados mediante radicado No. 20211224484

#### 3.1.9.4 CAMPTOSAR® 100 MG / 5 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 207609

Radicado : 20211225150

Fecha : 26/10/2021

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene irinotecan clorhidrato trihidrato 20mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de quimioterapia previa basada en 5-fluoracilo. Por lo tanto, la población para la cual se indica camptosar es aquella que no responde al tratamiento antes citado. Tratamiento de primera línea en el cáncer colo-rectal metastásico, en terapia combinada con 5-fluoracilo y leucovorin. Util en el tratamiento de: cáncer de las células no pequeñas del pulmón, cáncer del cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer gástrico inoperable o recurrente, cáncer de esófago, cáncer de seno inoperable o recurrente, carcinoma de células escamosas de la piel, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de páncreas, glioma, manejo por oncólogos.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto insuficiencia hepática, renal, niños embarazo y lactancia, puede inducir dos tipos de diarrea temprana y tardía.

**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 en interacciones
- Inserto basados en CDSv16.0 de 28 de Junio de 2021 v1.0 allegado mediante radicado 20211225150
- Información para prescribir basados en CDSv16.0 de 28 de Junio de 2021 v1.0 20211225150

#### Nueva dosificación

Todas las dosis de Irinotecan se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos.

#### Regímenes de Dosificación como Agente Único

Los regímenes de dosis única se han estudiado extensamente para el cáncer colorrectal metastático. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados (Ver la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

#### Dosis Inicial

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Régimen de Dosificación Semanal.** La dosis inicial recomendada de Irinotecan como agente único, es 125 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (p. ej., 100 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 2 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan, es 250 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 3 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan para el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, es 350 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

En los pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Régimen Semanal como Agente Único.**

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Concentración de ALT/AST Sérica	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	60
3,1-5,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	50
<1,5 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	60
1,5-5,0 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	40

**Tabla 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Régimen Una Vez-Cada-3-Semanas como Agente Único**

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La seguridad y la farmacocinética del irinotecan administrado una vez-cada-3-semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

#### Pacientes con la Función Renal Deteriorada

No se han efectuado estudios en esta población (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales). Por lo tanto, se debe tomar precauciones en pacientes con función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecan en pacientes en diálisis.

#### Regímenes de Dosificación como Agente de Combinación

##### Dosis Inicial

Irinotecan en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en un régimen de cada 2 semanas. El uso del Irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después de irinotecan y 5-FU se deberá administrar inmediatamente después de recibida la leucovorina. Los regímenes actualmente recomendados son los siguientes:

- Régimen 1 (Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV): Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo y 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina en bolo.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Régimen 2 (Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV): La dosis de inicio recomendada es 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo, 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión y 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina

Se pueden considerar dosis iniciales menores de Irinotecan (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (por ej., 400 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecan en Combinación con Cisplatino. El irinotecan ha sido estudiado en combinación con cisplatino, para el cáncer pulmonar de célula no-pequeña y de célula pequeña, cáncer cervical, cáncer gástrico y cáncer esofágico. Este régimen se puede usar en pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (Ver la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

La dosis inicial recomendada es 65 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan y 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Se puede considerar una dosis menor de Irinotecan (por ej., 50 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2 semanas.

Irinotecan en combinación con Cetuximab. Para la posología y el método de administración dirigirse a la información completa de prescripción acerca del Cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan que se venía administrando en los últimos ciclos del régimen previo conteniendo Irinotecan. Irinotecan no debe ser administrado antes de una hora luego de la finalización de la infusión de Cetuximab. Irinotecan en combinación con Bevacizumab. Para la posología y el método de administración referirse a la información completa de prescripción para Bevacizumab. Bevacizumab está recomendado en combinación con Irinotecan (125mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5-FU (500mg/m<sup>2</sup>)/ Ácido Fólico (20 mg/ m<sup>2</sup>), administrándolo una vez a la semana durante 4 semanas cada 6 semanas.

Irinotecan en Combinación con Capecitabina. Para la posología y el método de administración, ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas y la información para prescribir de capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan a una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas.

## Duración del Tratamiento

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de Irinotecan se puede continuar indefinidamente en los pacientes que logren una respuesta tumoral o en aquellos cuyo cáncer permanezca estable. Los pacientes se deben monitorear cuidadosamente para determinar toxicidad y se les debe suspender la terapia si se produce una toxicidad inaceptable, que no responda a la modificación de la dosis y a la atención médica de soporte rutinaria.

#### Recomendaciones para las Modificaciones de las Dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en

la Tabla 3. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del Irinotecan se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para el Irinotecan, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del Irinotecan y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia están descritas en la Tabla 6.

Las recomendaciones acerca de las modificaciones de las dosis de Cetuximab, cuando se administra en combinación con Irinotecan, se deben realizar según la información completa de prescripción para Cetuximab.

Dirigirse al manual de prescripción de Bevacizumab para las modificaciones de dosis de este medicamento cuando es administrado en combinación con Irinotecan/5FU/AF.

Combinado con capecitabina en pacientes de 65 años o más de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día tal como se establece en la información para prescribir completa de capecitabina. Ver también las recomendaciones para modificaciones de la dosis en regímenes de combinación que se suministran en la información para prescribir completa de capecitabina.

Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Tabla 3. Modificaciones de las dosis recomendadas para los regimenes de Agente Único

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta  $\geq 1.500/mm^3$ , el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta  $\geq 100.000/mm^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Toxicidad Grado NCP <sup>b</sup> (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia		Al Inicio de Cada Ciclo de Terapia Subsiguiente (Después de una Recuperación Adecuada), Comparándola con la Dosis Inicial del Ciclo Anterior <sup>a</sup>	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez cada 2 o 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis		↑ 25 mg/m <sup>2</sup> hasta una dosis máxima de 150 mg/m <sup>2</sup>	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a 1.999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1.000 a 1.499/ mm <sup>3</sup> ) 3 (500 a 999/ mm <sup>3</sup> ) 4 (<500/ mm <sup>3</sup> )	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se haya resuelto		↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.			
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> )	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Otras toxicidades no-hematológicas <sup>d</sup> 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) *siglas en inglés*

<sup>c</sup> Pretratamiento

<sup>d</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 4. Modificaciones de las Dosis recomendadas para los regímenes de combinación de Irinotecan/5-Fluorouracilo/Leucovorina**

Los pacientes deben volver a su función intestinal pretratamiento, sin requerimiento de medicación antidiarreica por lo menos durante 24 horas, antes de la administración de siguiente quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/mm^3$  el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/mm^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el Irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos de Tratamiento Subsiguientes
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neutropenia</b>		
1 (1500 a 1999/ $mm^3$ )	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>
2 (1000 a 1499/ $mm^3$ )	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/ $mm^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 1 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>
4 (< 500/ $mm^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de tratamiento subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.	
<b>Diarrea</b>		
1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>e</sup> )	Retrasar la dosis hasta retorno a línea-base, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	↓ 1 nivel de dosis
4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea-base	↓ 2 niveles de dosis
<b>Otras toxicidades no-hematológicas<sup>f</sup></b>		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 1$	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 2 niveles de dosis
	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>

<sup>a</sup> La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m<sup>2</sup> (sin ajustes).

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>c</sup> Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

<sup>d</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25 mg/m<sup>2</sup>; 5-Fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100 mg/m<sup>2</sup>

<sup>e</sup> Pre-tratamiento

<sup>f</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

<sup>g</sup> Para mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el irinotecan.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





**Tabla 5. Modificaciones de las dosis al comenzar un nuevo Ciclo de un Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>)  
Basadas en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , y el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
Grado 0, 1, 2, o 3	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>NO- HEMATOLÓGICA</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina sérica</b>		
< 1.5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2.0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, \*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

*siglas en inglés)*

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida igual que en la versión 2 del CTC: temperatura  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  concomitante con un recuento

absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ .

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 6. Modificaciones de las Dosis durante un Ciclo del Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>) Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>Hematológica</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>No- Hematológica</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina Sérica</b>		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Otras Toxicidades no- Hematológicas</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 o 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: temperatura ≥ 38,5°C, concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

ASD-RSA-FMU43 VOL 2021-10-23



La salud  
es de todos

Minsalud

#### Nuevas contraindicaciones

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y / u obstrucción intestinal.
- Lactancia.
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
- Falla severa de la médula ósea.
- Estado de desempeño de la OMS > 2.
- Uso concomitante con hierba de San Juan.
- Vacunas vivas atenuadas.

El Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes.

Coadministración de Irinotecan con antifúngicos tipo azoles.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Administración.

El Irinotecan solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones solo es posible, cuando se puede acceder fácilmente

al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El Irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, después de haber sopesado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus de desempeño de la OMS = 2.
- En raras circunstancias donde se considere improbable que los pacientes cumplan las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

Síntomas colinérgicos.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan. Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del Irinotecan están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de Irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

#### Extravasación.

Aunque el Irinotecan no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

#### Hepáticas.

En estudios clínicos se observaron anormalidades de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionadas con el Irinotecan.

#### Hematológicas.

Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4.

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por sepsis después de neutropenia

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico. Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1.000/mm<sup>3</sup>, se debe suspender temporalmente la terapia con Irinotecan. La dosis de Irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa.

#### Pacientes con Actividad Reducida de UGT1A1.

La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasas y ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente el SN-38 se somete a conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la cual es codificada por el gen UGT1A1. El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que conlleva a capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del activador conocida como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como por ejemplo el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se han asociado con la reducción de la actividad enzimática y el aumento en la exposición sistémica a SN-38. Se han observado mayores concentraciones plasmáticas de SN-38 en individuos que son homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (llamado también genotipo UGT1A1 7/7) con respecto a los pacientes que tienen uno o dos alelos naturales.

Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1\*6.

Los pacientes con variantes UGT1A1\*28 o \*6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes homocigotos. Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos \*28 y \*6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.

La reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes no se ha establecido y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la genotipificación de UGT1A1\*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1\*6 en asiáticos orientales y UGT1A1\*28 y \*6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

### Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las Infecciones.

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos a causa de tratamiento agentes quimioterapéuticos tales como el Irinotecan, puede generar infecciones graves o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que estén recibiendo Irinotecan. Se puede administrar vacunas muertas o inactivas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

### Diarrea tardía.

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de ocho horas de la administración del Irinotecan) puede ser prolongada, causar deshidratación y desequilibrio electrolítico y poner en peligro la vida -. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada tres semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> y que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con  $\geq 65$  años, que los pacientes de  $< 65$  años. Sin embargo, los pacientes  $\geq 65$  años se deben controlar de cerca debido al mayor riesgo de diarrea tardía observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con Loperamida, al presentarse el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal.

Los pacientes no se deben tratar con Irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Nausea y Vómito.

El Irinotecan es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del Irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómito asociado a diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas.

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renales.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con náuseas, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

#### Respiratorias.

Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecan en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no-maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y después del tratamiento con Irinotecan.

Otros. Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátrica.

La eficacia del Irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. El 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rhabdomiocarcinoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal).

Geriátrica.

Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

Insuficiencia Hepática.

Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y antes de cada ciclo. La monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos debe realizarse en pacientes con bilirrubina que varía entre 1,5 y 3 veces el LSN debido a la disminución del aclaramiento de irinotecán y por lo tanto, se aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Para pacientes con bilirrubina > 3 veces el LSN).

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del Irinotecan está disminuida y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del Irinotecan en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez-cada-3-semanas, no se ha establecido. La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

Radioterapia.

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del Irinotecan. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

Estatus de desempeño.

Los pacientes con un estatus de desempeño pobre tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el Irinotecan. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, siglas en inglés), dependiendo del régimen utilizado. Los pacientes con estatus de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir Irinotecan. Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 5-FU/LV en los estudios clínicos

Acta No. 06 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estatus de desempeño de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea base.

### Cáncer gástrico.

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con Irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor.

### Nuevas reacciones adversas

#### Estudios Clínicos

La información de reacciones adversas del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue recolectada y analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las observadas para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad del Irinotecan sea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son las que eran de esperar del cetuximab (como la erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, debe consultar también la información completa para prescribir del cetuximab.

Hipertensión Grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de Bevacizumab a bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Adicionalmente con este régimen hubo un leve aumento en los eventos adversos Grado 3/4 de diarrea y leucopenia relacionados con la quimioterapia, comparado con los pacientes que recibieron únicamente bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Para conocer otra información sobre eventos adversos relacionados con la combinación con Bevacizumab, dirigirse a la información completa de prescripción de Bevacizumab.

Las reacciones adversas debidas al medicamento reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan con capecitabina adicionales a las observadas con la monoterapia con capecitabina o a las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia con capecitabina incluyen:

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy comunes, todos los grados: Trombosis/embolia

Comunes, todos los grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia febril

Para información completa sobre reacciones adversas de la capecitabina, ver la información para prescribir completa de capecitabina.

Las reacciones adversas Grado 3 y Grado 4 producidas por el medicamento reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionales a las observadas con la monoterapia de capecitabina o las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluyen:

*Comunes, grado 3 y grado 4:* Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto

Para información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina y el bevacizumab, ver la información para prescribir completa respectiva para capecitabina y para bevacizumab.

### **Estudios Clínicos del Régimen de 100 a 125-mg/m<sup>2</sup> Semanales de Agente Único**

El régimen de dosificación semanal del irinotecan, se evaluó en tres estudios clínicos en 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto, que había recurrido o progresado después de la terapia con 5-FU. Cinco muertes (1,6%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el medicamento. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecan. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia grado NCI 4 y fiebre grado NCI 2 o mayor; estos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el medicamento fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, se realizaron ajustes en las dosis de irinotecan con base en la tolerabilidad individual del paciente. Las razones más comunes para disminuir la dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con irinotecan, debido a eventos adversos.

#### Estudios Clínicos del Régimen 300- a 350-mg/m<sup>2</sup> Una Vez-Cada-3-Semanas de Agente Único

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastático, cuya enfermedad había progresado después de terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecan en dos estudios que comprendieron la administración del fármaco una vez cada tres semanas. Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecan, ocurrieron en por lo menos 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y 8% de los pacientes tratados con irinotecan interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

#### Listado de Eventos Adversos

Los eventos adversos relacionados con el medicamento (grados NCI 1-4) a juicio del investigador, que se reportaron en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los tres estudios del régimen de dosificación semanal, están listados por sistema corporal, en orden descendente de frecuencia, en la Tabla 7.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Tabla 7. Eventos Adversos Relacionados con el medicamento Grado 1 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, anemia, neutropenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución del peso, deshidratación
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia
<b>Trastornos Vasculares:</b>	Eventos tromboembólicos*

\* Incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto miocárdico, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Los eventos adversos grado NCI 3 o 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes semanal y una vez-cada-3-semanas (N=620), están listados en las Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10.

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, neutropenia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Infección
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Anemia, trombocitopenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre, dolor
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Deshidratación, hipovolemia
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	Bilirrubinemia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</b>	Disnea
<b>Investigaciones:</b>	Creatinina aumentada



**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Sepsis
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Trastorno rectal, moniliasis GI
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Escalofríos, malestar general
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Erupción, signos cutáneos
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Marcha anormal, confusión, cefalea
<b>Trastornos cardíacos:</b>	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	Infección del tracto urinario
<b>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:</b>	Dolor de mama
<b>Investigaciones:</b>	Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adversos adicionales relacionados con la droga, también fueron reportados en estudios clínicos del irinotecan, pero no cumplen con los criterios definidos anteriormente, ya sea de evento adverso relacionado con la droga observado en >10% de los pacientes grado NCI 1-4 del o grado 3 ó 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon.

#### Vigilancia Poscomercialización

##### Trastornos cardíacos

Se han observado eventos miocárdicos luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad cardíaca preexistente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que han recibido quimioterapia citotóxica previa (Véase también la Tabla 7, eventos tromboembólicos).

##### Trastornos gastrointestinales:

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa. En algunos casos, la colitis se vio complicada por ulceración, sangrado, íleo o

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se reportaron casos raros de perforación intestinal.

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o enzimas pancreáticas elevadas asintomáticamente.

#### Hipovolemia

Han ocurrido casos raros de insuficiencia renal y deterioro renal agudo, generalmente en pacientes que se infectaron y/o tuvieron depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales severas.

Han ocurrido casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito, o sepsis.

#### Infecciones e infestaciones.

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Se han reportado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de irinotecan.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.

La enfermedad pulmonar intersticial, manifestada como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con Irinotecan. Se han reportado efectos tempranos, tal como disnea. También se ha reportado hipo.

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito. Raras veces se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas (o sea., AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

## Nuevas interacciones

### Inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1

El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se metabolizan a través del citocromo humano P450 3A4 isoenzima (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La administración concomitante de irinotecan con inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1 puede dar lugar a una mayor exposición sistémica a irinotecan y su metabolito activo SN-38. Los médicos deben tener esto en cuenta cuando se administre irinotecán con estos fármacos.

La administración conjunta de Irinotecan con antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), inhibidores conocidos del CYP3A4, está contraindicada porque esto puede conducir a un aumento en la exposición relativa al metabolito activo SN-38 y, por lo tanto, posiblemente a una mayor toxicidad. En pacientes que recibieron IRINOTECAN y ketoconazol de manera concomitante, la exposición a SN-38 aumentó en aproximadamente un 110%. Los pacientes deben suspender el ketoconazol al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecan. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir Irinotecan, ya que este producto contiene sorbitol.

### Ketoconazol

La eliminación de irinotecán se reduce en gran medida en pacientes que reciben ketoconazol concomitante, lo que lleva a una mayor exposición a SN-38. El ketoconazol debe suspenderse al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con irinotecan.

### Sulfato de Atazanavir

La administración concomitante de sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1 tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN- 38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta al administrar estos medicamentos.

### Inductores del CYP3A4

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Anticonvulsivantes:

La administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína), resulta en una exposición reducida al metabolito activo SN-38. En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el inicio de o la sustitución por anticonvulsivantes no-inductores, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con Irinotecan.

#### Hierba de San Juan (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*):

La exposición al metabolito activo SN-38, está reducida en pacientes que reciben concomitantemente la Hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no se debe administrar durante el tratamiento con el mismo.

#### Otras interacciones

##### Agentes Bloqueadores Neuromusculares.

No se puede excluir interacción entre el Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Los fármacos con actividad anticolinesterasa, pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y se puede ver antagonizado el bloqueo neuromuscular de los fármacos no-despolarizantes.

##### Agentes Antineoplásicos.

Cabe esperar que los efectos adversos del Irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil de efectos adversos similar.

##### Dexametasona.

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes recibiendo Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia o evidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del Irinotecan. Es

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud  
es de todos

Minsalud

probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglucemia en algunos pacientes.

Laxantes.

Se espera que el uso de laxantes durante la terapia empeore la incidencia o la severidad de la diarrea.

Diuréticos.

El Irinotecan puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspenda los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y durante los periodos de vómito y diarrea activos.

Bevacizumab.

Los resultados de un ensayo de interacción medicamentosa dedicado demostraron que no existe ningún efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no ha dado respuesta al requerimiento del Acta 22 de 2020 numeral 3.4.2 SEM, en cuanto a la justificación de las indicaciones, apartado que da lugar a información correspondiente a otros ítems que el interesado solicita en este radicado; por lo tanto, la Sala recomienda negar la solicitud de este radicado mientras no se allegue la respuesta al auto emitido.

Siendo las 16:00 del día 25 de mayo de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





La salud  
es de todos

Minsalud

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

Revisó: **HUGO ARMANDO BADILLO**  
**ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2022 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(60)(1) 742 2121  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

