



La salud
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 08

SESIÓN ORDINARIA

26 y 27 DE MARZO DE 2019

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

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Lucia Ayala Rodriguez

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 06 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 PRASTERONA 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155901
Radicado : 20181258912
Fecha : 17/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Prasterona

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas moderados a severos derivados de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica que afectan la calidad de la vida sexual.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

- Los suplementos nutricionales que contengan DHEA no están destinados para diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad. Los consumidores también deben ser informados de que las normas rígidas del control de calidad no son necesarias para los nutraceúticos y que pueden ocurrir una variabilidad sustancial tanto en la potencia como en la pureza de estos productos.
- Al igual que con otras hormonas, no se recomienda la administración de suplementos de DHEA en una mujer con sangrado vaginal anormal no diagnosticado, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer uterino o cáncer vaginal.
- Las mujeres que toman DHEA deben recibir un examen clínico anual de mama, un examen pélvico y mamografías regulares según lo recomendado por su profesional de la salud.
- La dehidroepiandrosterona, DHEA debe considerarse contraindicada para uso en pacientes con enfermedad hepática, hepatitis, cáncer hepatocelular, o ictericia. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica de la DHEA debido a la su capacidad para causar hepatotoxicidad. Ha sido reportada hepatitis medicamentosa transitoria en asociación con el uso de DHEA en suplementos nutricionales. Debido a que tanto los estrógenos y los andrógenos pueden exacerbar la porfiria hepática aguda intermitente o variegada, la DHEA, que tiene acciones androgénicas, debe utilizarse con precaución en pacientes con estas enfermedades.
- El tratamiento con DHEA de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debe abordarse con cautela. La DHEA puede poseer efectos inmunomoduladores, tal vez aumentando la secreción de IL-2 a partir de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



células T activadas como se ha demostrado en modelos murinos. Si bien esto sugiere que la DHEA puede desempeñar un papel en la función del sistema inmunológico, no se ha determinado el papel de los suplementos de DHEA en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

- La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.
- El aceite de soja es el producto crudo a partir del cual se fabrican muchos suplementos de DHEA. Los productos que contengan DHEA deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergias a los alimentos que contienen soja o que exhiben hipersensibilidad a la lecitina de soja
- Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice DHEA con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.
- La Prasterona (DHEA) se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto el consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados.

Reacciones adversas:

- El tratamiento prolongado con sustancias androgénicas puede conducir a la masculinidad irreversible, por lo que el beneficio del tratamiento con DHEA debe ser compensado con el riesgo de efectos secundarios andrógenos similares. El efecto de los suplementos de DHEA en los procesos normales del sistema endocrino en mujeres no es claro. Las mujeres deben informar de cualquier cambio menstrual, incluyendo amenorrea, sangrado vaginal inusual, dismenorrea, o hinchazón abdominal a sus proveedores de atención médica. Cambios en los senos, incluyendo secreción mamaria, aumento de las mamas, sensibilidad en los senos, o galactorrea también deben ser reportados.
- Si se sospecha de embarazo, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de DHEA.
- También pueden ocurrir exacerbaciones del acné.
- Puede producirse un edema periférico leve con el uso de DHEA como el resultado de un aumento de la retención de líquidos (en asociación con retención de sodio) asociado con un leve aumento de peso.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La Prasterona (DHEA) puede causar inestabilidad emocional. Se ha reportado al menos un caso de posible manía inducida por DHEA, en un paciente predispuesto a la enfermedad bipolar que consumía dosis > 300 mg/día. Los médicos deben estar alerta ante posibles alteraciones en el estado psiquiátrico en pacientes que toman la Prasterona con fines complementarios o medicinales.
- Puede producirse disfunción hepática por el uso de esteroides androgénicos, especialmente los 17-alfa-alquilandrogenos orales (por ejemplo, metiltestosterona). Aunque la DHEA no contiene el grupo alquilo 17 en su estructura, se han reportado de hepatitis en asociación con el uso de DHEA. La toxicidad hepática no ha sido reportada en estudios en humanos, pero se han reportado elevación de las transaminasas hepáticas y confirmado con la reintroducción del fármaco en algunos ensayos. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica (OTC) de la DHEA debido a la posibilidad de hepatitis. Se ha observado clastogénesis se ha observado en los tejidos hepáticos de los animales expuestos a DHEA. La DHEA parece actuar como un proliferador de los perisoxomas, resultando en tumores de hígado y nódulos en las zonas periportales del lóbulo del hígado en ratas. La DHEA se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de posibles problemas hepáticos, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, náuseas/vómitos, fatiga, ictericia o dolor abdominal severo.
- No se conoce el efecto de la DHEA en la progresión de los tumores hormonalmente dependientes en hombres o mujeres, o el riesgo de cáncer secundario, como el cáncer de mama. Se han comprobado niveles de androstenediona sérica y de DHEA / DHEAS elevados en mujeres con cáncer de ovario en comparación con los controles. Se desconoce si la suplementación con DHEA se asocia con perfiles hormonales del suero similares.
- La DHEA ha causado reducciones reversibles en el colesterol HDL y en el colesterol total en algunos ensayos clínicos. En otros ensayos no se han observado cambios en el perfil de los lípidos séricos. La DHEA también puede presentar efectos antiplaquetarios. Se desconoce la influencia de estos cambios en el desarrollo aterosclerosis, u otros criterios de valoración relacionados con el corazón.

Interacciones:

- La Prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. Los mecanismos o los resultados de las interacciones con DHEA y otras hormonas pueden ser multifactoriales y dependientes del sexo y la edad del individuo que está siendo tratado, de la indicación para la cual se usan las hormonas, la ruta por la que se da

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DHEA, y la duración del uso concomitante. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.

- Parece prudente no administrar DHEA en los tratamientos hormonales para la infertilidad o el cáncer tales como los análogos de GnRH (cetorelix, ganirelix, goserelina, leuprorelina o triptorelina), ya que la DHEA puede interferir con estas terapias.

- Teóricamente, debido a que las isoflavonas de soja inhiben la 5-alfa-reductasa tipo II, estas sustancias pueden contrarrestar la actividad de los andrógenos.

- Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la Prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.

- La Prasterona tiene efectos antiplaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA. La DHEA se convierte en andrógenos y estrógenos en el cuerpo humano y por lo tanto puede afectar a la hemostasia a través de efectos androgénicos o estrogénicos. Los estrógenos aumentan la producción de factores de coagulación VII, VIII, IX, y X. Los andrógenos, como la testosterona, aumentan la síntesis de varias proteínas anticoagulantes y fibrinolíticas. Debido a estos posibles efectos variados sobre la coagulación, los pacientes que sean tratados con DHEA simultáneamente con warfarina, heparina, aspirina, u otros inhibidores de la agregación plaquetaria deben ser monitorizados por los efectos secundarios o por la necesidad de ajustes de dosis.

- Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.

- El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga Prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.

- La Prasterona puede inhibir el metabolismo de triazolam, y otras benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam), que experimentan un metabolismo mediado por CYP3A4. En un estudio en voluntarios ancianos, la mitad de los pacientes recibieron DHEA 200 mg/día PO durante 2 semanas, seguido de una dosis única de 0,25 mg triazolam. El aclaramiento del triazolam se redujo en cerca del 30% en los pacientes tratados previamente con DHEA versus el grupo de control. Aunque se necesitan más estudios, la sedación inducida por las benzodiazepinas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobre el SNC y otros efectos adversos podrían incrementarse en algunas personas si se coadministra la DHEA.

- Los andrógenos, incluyendo la Prasterona son estimulantes de la eritropoyesis. La administración concomitante de andrógenos puede aumentar la respuesta del paciente a la epoetina alfa, lo que reduce la cantidad necesaria para tratar la anemia. Debido a las reacciones adversas se han asociado con un aumento brusco en la viscosidad de la sangre, esta combinación de fármacos se debe evitar, si es posible.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 25 mg, Tableta recubierta, consiste en la toma de una tableta una vez al día.

Puede almacenarse hasta durante 4 meses posterior a su expendio, a una temperatura ideal de 25°C, sin embargo, tolera desde los 15 hasta los 30°C sin ningún problema.

La Prasterona, tratamiento oral, debe conservarse dentro de su empaque perfectamente sellado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181258912

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios adicionales con comparador activo, a más largo plazo, con

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor casuística, con variables de desenlaces de relevancia clínica por cuanto los estudios allegados son de poca casuística, no controlados, abiertos, sin cegamiento, tres de ellos son de parámetros bioquímicos que en general no permiten establecer un balance beneficio riesgo favorable.

3.1.3.2 PRASTERONA 0.125%. CREMA VAGINAL

Expediente : 20155903
Radicado : 20181258932
Fecha : 17/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada 100 gramos de crema contienen 0,125% de Prasterona

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones:

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada.
- Dado que el medicamento propuesto es de acción local en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica.
- Solo se debe iniciarse el tratamiento cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida.
- Antes de iniciar el tratamiento, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico.
- Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos.
- Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera.
- Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea migrañosa
- Embarazo
- La Prasterona se metaboliza hacia compuesto estrogénicos, por lo que en mujeres con el útero intacto el riesgo de padecer hiperplasia o carcinoma endometrial se ve aumentado con durante periodos prolongados de exposición a estrógenos externos. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado en mujeres con hiperplasia endometrial.
- No se ha estudiado la exposición a Prasterona intravaginal por un periodo superior a 1 año.
- En caso de presentarse hemorragia o manchado vaginal durante el tratamiento, se debe investigar la causa, incluso mediante biopsia con el fin de descartar una posible neoplasia maligna.
- La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la Prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis.
- Prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con activo o previo cáncer de ovario o mama. Estudios epidemiológicos reportan mayor incidencia de estas patologías en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal.
- No se ha estudiado en mujeres con resultados aberrantes de citologías vaginales.
- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. El riesgo de presentar algún evento trombótico se ve aumentado con el uso de estrógenos.
- No se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de Prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos.
- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos.
- Algunos trastornos observados con la terapia de reemplazo hormonal incluyen: retención de líquidos en pacientes con disfunción renal o cardíaca, elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, aumento sérico de la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos.

- Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de iniciar el tratamiento con Prasterona intravaginal.
- La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.
- Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice Prasterona con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.
- La Prasterona se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto el consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados.

Reacciones adversas:

La reacción adversa observada con más frecuencia es el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento si se produce flujo vaginal.

En la siguiente tabla se relacionan eventos adversos que han sido identificados en estudios clínicos con Prasterona.

Reacciones adversas	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Secreción vaginal	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos. Masa mamaria benigna
Exploraciones complementarias	Fluctuación en el peso	

Interacciones:

- No se ha investigado el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda.
- La Prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.
- Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la Prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.
- La Prasterona tiene efectos antiplaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA.
- Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.
- El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga Prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 0.125%, crema vaginal, consiste en la aplicación vaginal una vez al día, preferiblemente en la noche antes de acostarse. La

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crema puede aplicarse en la vagina con el dedo o con el aplicador suministrado dentro del envase. La crema debe aplicarse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza, preferiblemente mediante el uso del aplicador.

En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

En caso de olvido de aplicación de la crema, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse la crema olvidada. No deben utilizarse dos aplicaciones de crema para compensar una dosis olvidada.

El inicio del tratamiento debe darse únicamente en caso de que los síntomas afecten negativamente la calidad de vida de la paciente.

Prasterona, tratamiento vaginal, debe conservarse dentro de su empaque perfectamente sellado, en un lugar seco y a temperatura ambiente inferior a 30° C, hasta el momento de su uso.

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

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Se revisan las agencias de medicamentos FDA, AEMPS, ANMAT, INVIMA, ANSM y no se evidencia comercialización.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181258932

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios adicionales con comparador activo, a más largo plazo, con

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor casuística, con variables desenlaces de relevancia clínica por cuanto los estudios allegados son de poca casuística, no controlados, abiertos, sin cegamiento, tres de ellos son de parámetros bioquímicos que en general no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable.

Adicionalmente, se debe demostrar la utilidad de la vía de administración con estudios clínicos, teniendo en cuenta las características de precursor hormonal.

3.1.3.3. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se esta realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. MEGA WE CARE FERROVIT

Expediente : 20131123

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 2017106632 / 20181193216 / 20181264178
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene 162 mg de Fumarato Ferroso equivalente a 53,25 mg de Hierro, 0,75 mg de Ácido Fólico y 7.50 mcg de Vitamina B12 (Cianocobalamina).

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Blanda

Indicaciones:

Para el tratamiento y la prevención de la anemia por deficiencia de hierro.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Este producto contiene hierro que a dosis altas puede ser dañino o fatal.

En caso de embarazo y lactancia, consultar con el médico.

Mantener alejado de los niños.

No usar después de la fecha de expiración.

No use el producto en caso hubiera algún cambio significativo en la apariencia de las cápsulas.

No superar la dosis diaria recomendada.

No utilizar como sustituto de una dieta equilibrada.

Reacciones adversas:

Ferrovit es seguro si se usa en la dosis recomendada.

Interacciones:

Ferrovit es seguro si se usa en la dosis recomendada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta: Venta Libre

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013868 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.4.6 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181264178

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia por cuanto el interesado no allega información del propósito o ventaja de adicionar ácido fólico y vitamina B12 al fumarato ferroso para el tratamiento de anemia ferropénica. Adicionalmente, no responde satisfactoriamente a las observaciones planteadas las cuales se referían al soporte del producto de la referencia en las concentraciones de sus componentes en la indicación solicitada.

3.1.4.2. DUONILA DUO

Expediente : 20135895
Radicado : 2017157262 / 20181091683 / 20181221144
Fecha : 26/10/2018
Interesado : Soluciones Integrales Regulatorias S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 5mg + Clorhidrato de Donepecilo 10mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 10mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 15mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 20mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la Demencia de Alzheimer moderada a severa

Contraindicaciones:

- Memantina: Estados severos de confusión. Epilepsia. Insuficiencia renal severa. Una contraindicación relativa es la administración simultánea de amantadina. Embarazo y lactancia.

- Donepecilo: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas:

Memantina: Puede producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas de forma dependiente de la dosis. En casos aislados se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

Donepecilo: Los eventos adversos más frecuentes, definidos como los que ocurrieron por lo menos a una frecuencia de 5% de pacientes que recibieron 10 mg/día y cuya tasa fue el doble que la del placebo, son predecibles en gran parte por las acciones colinomiméticas de Donepecilo.

Entre ellos se incluyen náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos adversos con frecuencia fueron leves y transitorios, y se resolvieron durante la continuación del tratamiento con Donepecilo sin necesidad de modificar la dosis.

Interacciones:

Memantina: Pueden potenciarse las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) y amantadina. Cuando se administran simultáneamente dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos, precisando, entonces, un ajuste de la dosis.

Donepecilo: En concentraciones de 0.3 a 10 μ g/ml, Donepecilo no afectó la unión de la furosemida (5 μ g/ml), digoxina (2 ng/ml) o warfarina (3 μ g/ml) con la albúmina humana. De manera similar, la unión de Donepecilo con la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina o warfarina.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de Donepecilo en el metabolismo de otros medicamentos: No se han realizado estudios clínicos in vivo para evaluar el efecto de Donepecilo en la depuración de fármacos metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, cisaprida y terfenadina) o CYP 2D6 (por ejemplo, imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro muestran una baja tasa de unión con estas enzimas (media de K_i de 50 a 130 μ M) que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Donepecilo (164 nM), indican escasas probabilidades de interferencia.

No se sabe si, Donepecilo tiene potencial para la inducción de enzimas hepáticas. En estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial de Donepecilo para la interacción de teofilina, cimetidina, warfarina y digoxina. No se observaron efectos significativos en la farmacocinética de estos fármacos.

Efectos de otros medicamentos en el metabolismo de Donepecilo El ketoconazol y quinidina, que inhiben CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo in vitro. No se sabe si estos inhibidores producen un efecto clínico. Los inductores de CYP 2D6 y CPY 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la tasa de eliminación de Donepecilo.

Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo, de Donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis final de la asociación es de Donepecilo 10 mg/día y memantina 20 mg/día. Como la combinación está indicada en pacientes con dosis estable de Donepecilo de 10 mg/día, la titulación de la dosis estable de memantina deberá ser realizada con incrementos semanales de 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de 20 mg/día.

De la siguiente forma:

1. Primera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 5mg/día
2. Segunda semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 10mg/día
3. Tercera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 15mg/día
4. Cuarta semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Cuando el paciente ya viene recibiendo Memantina 20 mg, se inicia con 1 tableta de Donepecilo 10mg + Memantina 20mg/día.

Está indicada en mayores de 18 años.

Historial Comercial: La combinación se encuentra aprobada por la FDA desde 2014 NDA No. 206439 y por la Agencia Europea de Medicamentos EMA

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018040303 emitido mediante Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2 con la siguiente petición:

- Se envíe a la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el documento clínico allegado con alcance radicado No. 20181157751 del (08/08/2018).
- Se solicite a la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evalúe la evidencia aportada en el estudio clínico "DOMINO" y los argumentos expuestos en el documento elaborado por el DEPARTAMENTO MEDICO ACHE LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.-BRASIL

CONCEPTO: Revisada y analizada la información allegada en el recurso de reposición, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., por cuanto no se encuentran elementos de relevancia clínica robustos, que permitan concluir favorablemente sobre el balance beneficio/riesgo del producto de la referencia. Concepto que se afianza en la propia guía aportada por el interesado (EFNS-ENS/EAN) la cual muestra que la fuerza de la recomendación para la asociación es débil.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 LOTESOFT® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Expediente : 20156532
Radicado : 20181265456
Fecha : 21/12/2018

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición: Cada 1 g de Ungüento contiene 5 mg de Loteprednol Etabonato

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Lotesoft® ungüento oftálmico está indicado para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias de párpados y conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular incluyendo blefaroconjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula y a otros corticoides.

Lotesoft® ungüento oftálmico, así como todos los corticoides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como también en las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Usar el producto sólo si el envase se halla intacto.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; cerrar el envase inmediatamente después de su uso y mantenerlo cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo, párpados, pestañas y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes, quienes en muchos casos habían tenido enfermedades corneales

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de Lotesoft® ungüento oftálmico.

Operaciones con maquinaria y automóviles: Debido a que luego de la aplicación oftálmica del ungüento se puede nublar transitoriamente la vista, debe tenerse precaución en las operaciones con maquinarias y automóviles.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Estudios en conejos hembras tratados con Loteprednol etabonato en dosis orales de 3 mg/kg/día (150 veces la dosis clínica diaria máxima) durante el período de organogénesis demostraron que es embriotóxico y teratogénico. Similares resultados se observaron en estudios en ratas durante la organogénesis.

La administración oral a ratas con 50 mg/kg/día de Loteprednol etabonato desde el comienzo del período fetal hasta la finalización de la lactancia, provocó una disminución del crecimiento y la sobrevida de las crías, y retardó el desarrollo de las mismas durante la lactancia.

Lotesoft® ungüento debe ser empleado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia: Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticoides puede resultar en una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables de la droga en la leche materna. Los esteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticoides o causar otros efectos indeseables en el lactante.

Deberán extremarse las precauciones cuando se indique Lotesoft® ungüento oftálmico a mujeres que amamantan.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de Loteprednol etabonato 0,5% ungüento oftálmico en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría: No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia del producto entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicología: Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Loteprednol etabonato. La sustancia resultó ser no genotóxica en pruebas in vitro (test de Ames, ensayo de linfoma murino tk, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) e in vivo (test del micronúcleo murino con una dosis única).

El tratamiento de ratas machos y hembras con dosis de hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de Loteprednol etabonato, respectivamente (equivalente a 2500 y 1250 veces la dosis clínica diaria máxima, respectivamente) antes y durante la copulación no modificó la fertilidad en ninguno de los sexos.

Advertencias:

Para uso tópico oftálmico solamente.

Lotesoft® ungüento oftálmico no está indicado para administración intraocular.

Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticoides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en la agudeza y en el campo visual. Si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá monitorear la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.

Cataratas: El uso de corticoides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.

Retraso de la cicatrización: El uso de corticoides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el uso de corticoides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 14 días deben ser realizadas por el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.

Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticoides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.

Infecciones virales: El uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución. El uso de corticoides oculares

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virales (incluyendo Herpes simple).

Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticoides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticoide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Reacciones adversas:

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de corticoides incluyen: aumento de la presión intraocular, posiblemente asociada al daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y el campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización, infección ocular secundaria de patógenos, incluyendo el Herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o la esclera.

Vía de administración:

Lotesoft® ungüento oftálmico estéril (Loteprednol Etabonato 0,5%) se administra por vía tópica a nivel del saco conjuntival del ojo.

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente 1 cm) de Lotesoft® ungüento oftálmico en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 a 4 veces al día. En caso de que el paciente hubiera olvidado aplicar una dosis, la misma debe ser aplicada en cuanto el paciente percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se debe procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente, antes de lo indicado por el profesional.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inseto Versión 4128906840 allegado mediante radicado No. 20181265456

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios con el principio activo, concentración y forma farmacéutica en las indicaciones solicitadas, ya que lo allegado corresponde a estudios con otra forma farmacéutica.

La Sala considera que el interesado debe explicar por qué en otras agencias agencias tienen diferentes indicaciones o usos para el producto de la referencia dependiendo de la forma farmacéutica en suspensión oftálmica y en ungüento.

3.1.5.2. VITAMINA D3 + MAGNESIO

Expediente : 20156675
Radicado : 20181267374
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición:

Cada tableta masticable contiene 2000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) y 80 mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tableta Masticable

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de Vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusia.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Así mismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Vitamina D 2000 + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

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

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 12 años: Vitamina D3 2000 UI + Magnesio de 1 a 2 tabletas al día o según prescripción médica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar información clínica que permita evidenciar la real utilidad y seguridad del producto en las indicaciones solicitadas; principalmente en relación a la demostración clínica de la utilidad de adicionar magnesio a la vitamina D3 en el medicamento de la referencia. Toda vez que la información allegada se refiere a estudios observacionales sobre las características de la vitamina D3 y del magnesio, y en particular el estudio NHANES determino la necesidad de hacer ensayos clínicos para confirmar la utilidad de la asociación.

3.1.5.3. VITAMINA D3 + MAGNESIO

Expediente : 20156676
Radicado : 20181267375
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Cada tableta masticable contiene 1000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) y 80 mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tableta Masticable

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de Vitamina D.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Así mismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Vitamina D 1000 + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

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

Reacciones adversas:

Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 12 años: Vitamina D3 1000 UI + Magnesio de 1 a 2 tabletas al día.

Condición de venta: Venta Libre

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

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

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar información clínica que permita evidenciar la real utilidad y seguridad del producto en las indicaciones solicitadas; principalmente en relación a la demostración clínica de la utilidad de adicionar magnesio a la vitamina D3 en el medicamento de la referencia. Toda vez que la información allegada se refiere a

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

estudios observacionales sobre las características de la vitamina D3 y del magnesio, y en particular el estudio NHANES determinó la necesidad de hacer ensayos clínicos para confirmar la utilidad de la asociación.

3.1.5.4 MEBEMINT® TABLETAS

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

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

Mucoviscidosis. Porfiria.

Niños menores de 10 años

Precauciones y advertencias:

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

Precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática.

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

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

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

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

3.1.5.5. CALCIO CITRATO 600 mg + VITAMINA D3 400 UI

Expediente : 20156751
Radicado : 20181268416
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada sobre por 8 g de Granulado contiene 2847 g de Calcio Citrato Tetrahidrato Equivalente a 600 mg de Calcio y 400 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Granulado para Reconstituir a Solución Oral

Indicaciones:

Indicado como coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis e insuficiencia renal. Hipercalcemia, Hipercalciuria.

Precauciones y advertencias:

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Pregunte al médico antes de usar si está embarazada o lactando. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Reacciones adversas:

A nivel gastrointestinal puede producir dispepsia y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vómito, hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia, y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y Bicarbonato de Sodio.

Interacciones:

Glucósidos cardiacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardiacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estos fármacos se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tetraciclinas: El Calcio forma con las tetraciclinas unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral. El Magnesio puede alterar la absorción de las tetraciclinas, al inhibir su absorción intestinal.

Fenobarbital y fenitoína: Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

Fluoruros: La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

Orlistat: Por el mecanismo de acción del orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

Bifosfonatos: El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

Betabloqueadores: El Calcio disminuye la efectividad de los beta bloqueadores por un mecanismo de interacción aún desconocido. Se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

Calcio antagonistas: El Calcio disminuye los efectos de los calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

Fosfatos de potasio: El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

Levotiroxina: La administración simultánea de las formas orales de Calcio y levotiroxina disminuye los niveles circulantes de ésta al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar con un intervalo de al menos dos horas.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por el Zinc.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hierro: Altas dosis de Hierro pueden interferir en la absorción de Cobre y Manganeseo en niños; existen reportes de infantes que fueron alimentados con fórmulas con alto contenido de Hierro que presentaron niveles bajos de estos dos minerales en comparación con otro grupo que recibió una fórmula normal.

Penicilamina: El Cobre disminuye los efectos de la penicilamina por un antagonismo farmacodinámico.

Fibra: Las dietas muy altas en fibra pueden disminuir la utilización del Magnesio; este fenómeno ha sido demostrado en estudios experimentales sin que hasta el momento haya evidencia de que se presente en ensayos clínicos.

Proteínas: Las proteínas provenientes de la dieta pueden afectar las concentraciones del Magnesio, debido a que alteran su absorción.

Eltrombopag: El Magnesio puede alterar la absorción de eltrombopag, al inhibir su absorción intestinal.

Bositinib y Vismodegib: El Magnesio puede disminuir los niveles plasmáticos de estos dos medicamentos al aumentar el pH gástrico e interferir con su solubilidad.

Quinolonas: El Magnesio y el Calcio pueden alterar la absorción de las quinolonas, al inhibir su absorción intestinal.

Ácido Fólico: La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

Vitamina A: El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Suministrar entre 1 y 2 sobres con un intervalo de 12 horas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta Libre

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

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

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

Composición:

Cada sobre por 8 g de Granulado contiene 2847 g de Calcio Citrato Tetrahidrato Equivalente a 600 mg de Calcio y 400 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Granulado para Reconstituir a Solución Oral

Indicaciones:

Indicado como coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis e insuficiencia renal. Hipercalcemia, Hiper calciuria.

Precauciones y advertencias:

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Pregunte al médico antes de usar si está embarazada o lactando. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

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

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A nivel gastrointestinal puede producir dispepsia y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vómito, hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia, y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y Bicarbonato de Sodio.

Interacciones:

Glucósidos cardiacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardiacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estos fármacos se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

Tetraciclinas: El Calcio forma con las tetraciclinas unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral. El Magnesio puede alterar la absorción de las tetraciclinas, al inhibir su absorción intestinal.

Fenobarbital y fenitoína: Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

Fluoruros: La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

Orlistat: Por el mecanismo de acción del orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

Bifosfonatos: El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Betabloqueadores: El Calcio disminuye la efectividad de los beta bloqueadores por un mecanismo de interacción aún desconocido. Se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

Calcio antagonistas: El Calcio disminuye los efectos de los calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

Fosfatos de potasio: El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

Levotiroxina: La administración simultánea de las formas orales de Calcio y levotiroxina disminuye los niveles circulantes de ésta al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar con un intervalo de al menos dos horas.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por el Zinc.

Hierro: Altas dosis de Hierro pueden interferir en la absorción de Cobre y Manganeso en niños; existen reportes de infantes que fueron alimentados con fórmulas con alto contenido de Hierro que presentaron niveles bajos de estos dos minerales en comparación con otro grupo que recibió una fórmula normal.

Penicilamina: El Cobre disminuye los efectos de la penicilamina por un antagonismo farmacodinámico.

Fibra: Las dietas muy altas en fibra pueden disminuir la utilización del Magnesio; este fenómeno ha sido demostrado en estudios experimentales sin que hasta el momento haya evidencia de que se presente en ensayos clínicos.

Proteínas: Las proteínas provenientes de la dieta pueden afectar las concentraciones del Magnesio, debido a que alteran su absorción.

Eltrombopag: El Magnesio puede alterar la absorción de eltrombopag, al inhibir su absorción intestinal.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bositinib y Vismodegib: El Magnesio puede disminuir los niveles plasmáticos de estos dos medicamentos al aumentar el pH gástrico e interferir con su solubilidad.

Quinolonas: El Magnesio y el Calcio pueden alterar la absorción de las quinolonas, al inhibir su absorción intestinal.

Ácido Fólico: La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

Vitamina A: El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 2 sobres con un intervalo de 12 horas.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20

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

3.1.5.6. ZORVOLEX®

Expediente : 20124047
Radicado : 2017028776 / 20181077121/ 20181231746
Fecha : 13/11/2018
Interesado : Calox Andina S.A.S

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada capsula contiene 18mg de Diclofenaco ácido
Cada capsula contiene 35 mg de Diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones:

Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones:

Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con Zorvolex, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe discontinuar inmediatamente Zorvolex.

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex®, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex® junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

Hipertensión

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex®, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

Reacciones Anafilactoides

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

Efectos hematológicos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente

Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$ en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico
Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día*

N = 216

Placebo*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas (≥2%) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis*

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg	Placebo
N=202		N=103
Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulencia	2%	0
Hipertensión	2%	1%

* Reacciones adversas que se produjeron en >2% de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas (≥2%) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg
N=601	
Infección del tracto respiratorio superior	8%
Dolor de cabeza	8%
Infección del tracto urinario	7%
Diarrea	6%
Nasofaringitis	6%

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea	6%
Constipación	5%
Sinusitis	5%
Osteoartritis	5%
Tos	4%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	4%
Dolor de espalda	3%
Dispepsia	3%
Procedimientos dolorosos	3%
Bronquitis	3%
Hipertensión	3%
Dolor abdominal superior	3%
Influenza	3%
Artralgia	3%
Contusión	3%
Vómito	3%
Malestar abdominal	2%
Incremento de la Aspartato Aminotransferasa	2%
Mareo	2%
Caída	2%
Dolor Abdominal	2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo

Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017028776
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776

Adicionalmente, mediante el alcance con Radicado No. 20181231746 del 13/11/2018, el interesado presenta resumen al estudio farmacológico para el producto de referencia, acorde a la solicitud de la Sala.

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

Composición: Cada capsula contiene 18mg de Diclofenaco ácido
Cada capsula contiene 35 mg de Diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones:

Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones:

Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con Zorvolex, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe discontinuar inmediatamente Zorvolex.

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex®, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex® junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex®, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

Efectos renales

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente

Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$ en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico
Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día*

N = 216

Placebo*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis*

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg

N=202

Placebo

N=103

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulencia	2%	0
Hipertensión	2%	1%

* Reacciones adversas que se produjeron en >2% de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg

N=601

Infección del tracto respiratorio superior 8%

Dolor de cabeza 8%

Infección del tracto urinario 7%

Diarrea 6%

Nasofaringitis 6%

Náusea 6%

Constipación 5%

Sinusitis 5%

Osteoartritis 5%

Tos 4%

Incremento de la Alanina Aminotransferasa 4%

Dolor de espalda 3%

Dispepsia 3%

Procedimientos dolorosos 3%

Bronquitis 3%

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión 3%
Dolor abdominal superior 3%
Influenza 3%
Artralgia 3%
Contusión 3%
Vómito 3%
Malestar abdominal 2%
Incremento de la Aspartato Aminotransferasa 2%
Mareo 2%
Caída 2%
Dolor Abdominal 2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte
Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis
Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis
Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia
Metabólico y Nutricional: hiperglucemia
Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis
Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía
Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria
Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo

Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante Radicado No. 2017028776 y la Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.7. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 500mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Analgésico – Antipirético

Usos:

Tratamiento de la fiebre y del dolor de leve a moderado, incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otagia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión; como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Reacciones Adversas: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).

Sobredosis:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018040302 emitido mediante Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.6 con el fin de que se proceda a revocar el artículo segundo y en su lugar se apruebe:

- Información Para Prescribir Versión 01 (Octubre 2017) GDS V7.0
- Información para el consumidor Versión 01 (Octubre 2017) GDS V7.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que:

1. La dosificación es la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.6.:

Dosificación y Grupo etario:

- **Se administra por vía oral únicamente.**
- **No exceder la dosis recomendada.**
- **Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.**
- **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas**

Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- **1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg)

2. Respecto a la frase “dolex avanzado es una fórmula que potencia la liberación y absorción de acetaminofén porque se desintegra/se disuelve más rápido; se absorbe a una mayor tasa y tiene una mayor biodisponibilidad* en comparación con las tabletas estándar de acetaminofén. * en los 20-50 min posterior a la administración”, la Sala considera que esta afirmación puede inducir equívocos en su interpretación por cuanto el estudio no aporta una evidencia clínica que demuestre la diferencia entre el producto de la referencia y los productos de liberación convencional.

Dado lo anterior, la Sala ratifica la negación de la información para prescribir e información para el consumidor.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. XELJANZ 10 mg

Expediente : 20156969
Radicado : 20181270242
Fecha : 31/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta de 10 mg contiene 16.155 mg de citrato de Tofacitinib equivalente a 10 mg de la base libre de Tofacitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Xeljanz (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP)) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa es aplicable a Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz ®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomycosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz ® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz ®. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz®.

El tratamiento antituberculoso debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculoso en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz ®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanocítico se presentan a continuación.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de Xeljanz . En toda la experiencia del tratamiento con Xeljanz para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con Xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de Tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/ mm^3 estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz[®] en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/ mm^3). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/ mm^3 , no se recomienda el tratamiento con Xeljanz[®]. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz[®] se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/ mm^3) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz[®] en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/ mm^3). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/ mm^3 , deberá reducirse la dosis de Xeljanz[®] o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/ mm^3 . En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/ mm^3 no se recomienda el tratamiento con Xeljanz[®]. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8.).

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz[®] en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz[®] debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz[®] se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad



(LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz[®]. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz[®] podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz[®]. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz[®]. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz[®]. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con Tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como Tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban Tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con Tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta antibiótica satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con Tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto Tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg Tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con Tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto Tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de Tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron Tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía Tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron Tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariçela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de Tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariçela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) (ver Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Sección 4.2).

El tratamiento con Xeljanz® no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Colitis ulcerativa

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Reacciones adversas:

Colitis Ulcerativa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias (ver Sección 4.4) donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Colitis Ulcerativa

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz ®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) o raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz ®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%)	Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía neumocócica (0.04%) ^b Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%).

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
			Artritis bacteriana (0.04%) ^c
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1.8%)	Leucopenia (0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia (0.4%)	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1.4%).	Dislipidemia (0.9%) Deshidratación (0.2%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0.9%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5.8%)	Parestesia (0.7%)	
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3.7%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2.5%)	Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%)	
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), Dispepsia (2.2%)		
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0.4%)	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1.5%)	Eritema (0.3%), Prurito (0.7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3.1%)	Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%), Tendinitis (0.3%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones	Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%).	Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.2%), Incremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento (0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%)	

^a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

Acta No. 08 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

^c La frecuencia de la artritis bacteriana es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

^e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Infecciones Generales.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47.0% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz[®] fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz[®] fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (ver Sección 4.4).

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz[®] de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz[®], o la reducción de la dosis de Xeljanz[®], produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz[®] en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de Xeljanz[®] 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz[®] 10 mg dos veces al día, en el mes 12



y aumento del 16% en el grupo de Xeljanz ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de Xeljanz ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de Xeljanz ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de Xeljanz ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de Xeljanz ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz ®.

Debido a que Tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a Tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver Sección 4.2).

La exposición a Tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de Tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de Tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de Tofacitinib aumentó el ABC y C_{max} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de Tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con Tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el Tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de Tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de Tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, y con colitis ulcerativa la depuración oral de Tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que Tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con psoriasis y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

Xeljanz ® se administra vía oral, con o sin alimentos. Trague las tabletas de Xeljanz enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de Xeljanz para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento. Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con Xeljanz 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de Xeljanz 10 mg administrado dos veces al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio (ver Sección 4.4).

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con Xeljanz ®

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para disminuciones persistentes en este intervalo, reduzca la dosis de Xeljanz ® o interrumpa la administración hasta que el RAN sea > 1000 .
RAN < 500 (Confirmado)	Interrumpa la administración de Xeljanz ®

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediante repetición de la prueba).

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz ® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz ® 5 mg dos veces al día o Xeljanz ® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz ® es 5 mg una vez al día o Xeljanz ® XR 11 mg cada dos días.

Colitis ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. (Xeljanz ® 5 mg dos veces al día).

No se debe administrar Xeljanz ® a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz ® 5 mg una vez al día.

Colitis Ulcerativa

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de La función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz ® 5 mg dos veces al día, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz ® es 5 mg una vez al día.

Colitis ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz ® con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz ®.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® en niños entre 0 y 18 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto CDSv17.0 de 29 de Mayo de 2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20181270242
- Información para prescribir CDSv17.0 de 29 de Mayo de 2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20181270242

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

Composición: Cada tableta recubierta de 10 mg contiene 16.155 mg de citrato de Tofacitinib equivalente a 10 mg de la base libre de Tofacitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP)) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa es aplicable a Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz ®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz ® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz ®. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz ® en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz ®.

El tratamiento antituberculoso debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculoso en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanocítico se presentan a continuación.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de Xeljanz®. En toda la experiencia del tratamiento con Xeljanz® para la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con Xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz ®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de Tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de Xeljanz ® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con Xeljanz ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8.).

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz ® debe

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos:

El tratamiento con **Xeljanz®** se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con **Xeljanz®**. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con **Xeljanz®** podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo **Xeljanz®**. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con **Xeljanz®**. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con **Xeljanz®**. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con Tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como Tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban Tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de



pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con Tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta antibiótica satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con Tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto Tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg Tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con Tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto Tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de Tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron Tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía Tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron Tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariola en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de Tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariola, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) (ver Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Sección 4.2).

El tratamiento con Xeljanz® no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Colitis ulcerativa

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Reacciones adversas:

Colitis Ulcerativa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias (ver Sección 4.4) donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Colitis Ulcerativa

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de



inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) o raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
-----------------------------	-------------------------------------	---	--------------------------------------



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%)	Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía neumocócica(0.04%) ^b Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacteriana (0.04%) ^c
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1.8%)	Leucopenia (0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia (0.4%)	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1.4%).	Dislipidemia (0.9%) Deshidratación (0.2%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0.9%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5.8%)	Parestesia (0.7%)	
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3.7%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2.5%)	Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%)	
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), Dispepsia (2.2%)		
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0.4%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1.5%)	Eritema (0.3%), Prurito (0.7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3.1%)	Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%). Tendinitis (0.3%),	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones	Aumento de gamma-glutamyltransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%).	Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.2%), Incremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento (0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%)	

^a Las frecuencias están basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

^c La frecuencia de la artritis bacteriana es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

^e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones Generales.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47.0% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.



Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz[®] fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz[®] fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (ver Sección 4.4).

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz[®] de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz[®], o la reducción de la dosis de Xeljanz[®], produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas. En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz[®] en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.



Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de Xeljanz [®] 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz [®] 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de Xeljanz [®] 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de Xeljanz [®] 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de Xeljanz [®] 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz [®] 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de Xeljanz [®] 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de Xeljanz [®] 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz [®].

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz [®].

Debido a que Tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a Tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver Sección 4.2).

La exposición a Tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de Tofacitinib.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de Tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de Tofacitinib aumentó el ABC y C_{max} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de Tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Potencial de Xeljanz[®] para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con Tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el Tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido



transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de Tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, y con colitis ulcerativa la depuración oral de Tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que Tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con psoriasis y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con **Xeljanz**® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

Xeljanz® se administra vía oral, con o sin alimentos. Trague las tabletas de **Xeljanz** enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de **Xeljanz** para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento. Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con **Xeljanz** 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de **Xeljanz** 10 mg administrado dos veces al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio (ver Sección 4.4).

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz**® en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con Xeljanz ®

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz®** en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para disminuciones persistentes en este intervalo, reduzca la dosis de Xeljanz® o interrumpa la administración hasta que el RAN sea >1000.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de Xeljanz®

Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz®** en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de **Xeljanz®** 5 mg dos veces al día o **Xeljanz® XR** una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de **Xeljanz®** es 5 mg una vez al día o **Xeljanz® XR** 11 mg cada dos días.



Colitis ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz[®] es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. (Xeljanz[®] 5 mg dos veces al día).

No se debe administrar Xeljanz[®] a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz[®] 5 mg una vez al día.

Colitis Ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz[®] no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz[®] es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de La función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz[®] 5 mg dos veces al día, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz[®] es 5 mg una vez al día.

Colitis ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de Xeljanz[®] debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el



La salud
es de todos

Minsalud

paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® en niños entre 0 y 18 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto CDSv17.0 de 29 de Mayo de 2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20181270242 y la Información para prescribir CDSv17.0 de 29 de Mayo de 2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20181270242

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

3.1.6.2. XOLTAP (TAPENTADOL 25 mg TABLETA RECUBIERTA)

Expediente : 20149195

Radicado : 20181160162 / 20181258908

Fecha : 17/12/2018

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 29,120 mg de Tapentadol clorhidrato equivalente a 25 mg de Tapentadol

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- EPOC.
- Asma bronquial aguda o severa.
- Hipercapnia.
- Íleo paralítico.
- Traumatismocraneano con hipertensión intracraneal.
- Pacientes comatosos.
- Pacientes tratados con drogas psicotrópicas o analgésicos de acción central.
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol o hipnóticos.
- Pacientes en manejo con inhibidores de la MAO o que los hayan consumido durante los últimos 14 días

Precauciones y advertencias:

- Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Tapentadol tiene potencial de abuso. Se debe tener en consideración cuando se prescriba o suministre en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo. Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción
- A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, Tapentadol puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. En caso de presentarse depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.
- Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide, debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.
- El principio activo propuesto no ha sido evaluado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.
- Sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron un incremento de 2 y 4 veces en la exposición sistémica respectivamente, comparados con los sujetos con función hepática normal. Tapentadol deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, especialmente al inicio del tratamiento. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.
- Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Tapentadol deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.
- Puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas principalmente reportadas (>10%) son náuseas, mareos, vómitos y somnolencia. Las razones más comunes de interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas son mareos, náuseas, vómito, somnolencia y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas clasificadas por órganos o sistemas y frecuencia son.

- Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómito, estreñimiento. Poco frecuentes: boca seca, dispepsia, molestias abdominales, alteración del vaciado gástrico
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: fatiga, sofocos, irritabilidad, edema, síndrome de abstinencia de drogas, sensación de embriaguez

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y nutrición: Poco frecuentes: disminución del apetito
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: mareos, somnolencia. Poco frecuentes: temblor, letargo, hipoestesia, parestesias, alteraciones de la atención, sedación, disartria, disminución del nivel de consciencia, pérdida de memoria, ataxia, presíncope, síncope, coordinación anormal, convulsiones.
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: insomnio, estado de confusión, sueños anormales, ansiedad, euforia, desorientación, agitación, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: prurito. Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria
- Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: taquicardia, disminución de la frecuencia cardíaca
- Trastornos del sistema inmune: Poco frecuentes: hipersensibilidad
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, sensación de pesadez
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteraciones de la vista
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disminución de la saturación de oxígeno, tos, disnea, depresión respiratoria
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: vacilación urinaria, polaquiuria
- Trastornos vasculares: Poco frecuentes: hipotensión
- Analítica: Poco frecuentes: aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, y aumento de la aspartato aminotransferasa.

Los antagonistas de los opiáceos, la naloxona o el nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de una sobredosis de opiáceos. Estos agentes deben administrarse con precaución a los pacientes de los que se sabe o se sospecha que son físicamente dependientes del tapentadol. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

Interacciones:

- Debido a su actividad agonista m- opioide, Tapentadol puede tener efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides, o fármacos que causan depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda. Puede inducir coma e incluso la muerte.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tapentadol está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han tomado en los últimos 14 días debido a los posibles efectos aditivos en los niveles de norepinefrina, que pueden resultar en eventos adversos cardiovasculares.
- El uso simultáneo de Tapentadol y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes y el alcohol, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.
- Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Tapentadol y fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, ISRS). Se recomienda precaución cuando Tapentadol se administra conjuntamente con otros medicamentos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos como ISRS, IMAO y triptanos.
- El uso concomitante de Tapentadol con un agonista/antagonista opioide (por ejemplo, butorfanol, nalbufina, y pentazocina) o con agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) puede precipitar los síntomas de abstinencia mixta.
- El uso de Tapentadol con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de Tapentadol 25 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4 a 6 horas, según sea necesario.

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

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013753 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, 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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160162

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 29,120 mg de Tapentadol clorhidrato equivalente a 25 mg de Tapentadol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- EPOC.
- Asma bronquial aguda o severa.
- Hipercapnia.
- Íleo paralítico.
- Traumatismo craneano con hipertensión intracraneal.
- Pacientes comatosos.
- Pacientes tratados con drogas psicotrópicas o analgésicos de acción central.
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol o hipnóticos.
- Pacientes en manejo con inhibidores de la MAO o que los hayan consumido durante los últimos 14 días

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- **Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Tapentadol tiene potencial de abuso. Se debe tener en consideración cuando se prescriba o suministre en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo. Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción**
- **A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, Tapentadol puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. En caso de presentarse depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.**
- **No deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.**
- **Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide, debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.**
- **El principio activo propuesto no ha sido evaluado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.**
- **Sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron un incremento de 2 y 4 veces en la exposición sistémica respectivamente, comparados con los sujetos con función hepática normal. Tapentadol deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, especialmente al inicio del tratamiento. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.**
- **Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Tapentadol deberá utilizarse con**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

- Puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas principalmente reportadas (>10%) son náuseas, mareos, vómitos y somnolencia. Las razones más comunes de interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas son mareos, náuseas, vómito, somnolencia y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas clasificadas por órganos o sistemas y frecuencia son.

- **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómito, estreñimiento. Poco frecuentes: boca seca, dispepsia, molestias abdominales, alteración del vaciado gástrico
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: fatiga, sofocos, irritabilidad, edema, síndrome de abstinencia de drogas, sensación de embriaguez
- **Infecciones e infestaciones:** Poco frecuentes: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario
- **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Poco frecuentes: disminución del apetito
- **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: mareos, somnolencia. Poco frecuentes: temblor, letargo, hipoestesia, parestesias, alteraciones de la atención, sedación, disartria, disminución del nivel de consciencia, pérdida de memoria, ataxia, presíncope, síncope, coordinación anormal, convulsiones.
- **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes: insomnio, estado de confusión, sueños anormales, ansiedad, euforia, desorientación, agitación, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: prurito. Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria
- **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: taquicardia, disminución de la frecuencia cardíaca
- **Trastornos del sistema inmune:** Poco frecuentes: hipersensibilidad
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, sensación de pesadez
- **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: alteraciones de la vista

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disminución de la saturación de oxígeno, tos, disnea, depresión respiratoria**
- **Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: vacilación urinaria, polaquiuria**
- **Trastornos vasculares: Poco frecuentes: hipotensión**
- **Análítica: Poco frecuentes: aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, y aumento de la aspartato aminotransferasa.**

Los antagonistas de los opiáceos, la naloxona o el nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de una sobredosis de opiáceos. Estos agentes deben administrarse con precaución a los pacientes de los que se sabe o se sospecha que son físicamente dependientes del tapentadol. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

Interacciones:

- Debido a su actividad agonista m- opioide, Tapentadol puede tener efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides, o fármacos que causan depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda. Puede inducir coma e incluso la muerte.
- Tapentadol está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han tomado en los últimos 14 días debido a los posibles efectos aditivos en los niveles de norepinefrina, que pueden resultar en eventos adversos cardiovasculares.
- El uso simultáneo de Tapentadol y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes y el alcohol, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.
- Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Tapentadol y fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, ISRS). Se recomienda precaución cuando Tapentadol se administra conjuntamente con otros medicamentos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos como ISRS, IMAO y triptanos.
- El uso concomitante de Tapentadol con un agonista/antagonista opioide (por ejemplo, butorfanol, nalbufina, y pentazocina) o con agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) puede precipitar los síntomas de abstinencia mixta.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El uso de Tapentadol con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de Tapentadol 25 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4 a 6 horas, según sea necesario.

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

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160162

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 RETROVIR IV PARA INFUSIÓN

Expediente : 19237
Radicado : 20181262089
Fecha : 19/12/2018

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de 20ml de solución inyectable contiene 200mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Retrovir I.V. para infusión se indica en el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los cuales no son capaces de tomar formulaciones orales de Retrovir. Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas VIH-positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: la formulación Retrovir® i.v. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la Zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación. la formulación Retrovir® i.v. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con Retrovir prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación Retrovir i.v. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$, puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida.

Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de Retrovir durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación, incluyendo Zidovudina. la mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Retrovir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Retrovir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Lipoatrofia

El tratamiento con Zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de Zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Retrovir y otros productos conteniendo Zidovudina (combivir y trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica (iris por sus siglas en inglés): en aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (art por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la art. ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pneumocystis jiroveci (p. carinii). debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c: al administrar Zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y Zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la Zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de Zidovudina.

Alergia al látex: la tapa de goma de Retrovir I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto VGDS38 IPI10 de 25 de octubre de 2018 allegada mediante radicado No. 20181262089
- Información para prescribir VGDS38 IPI10 de 25 de octubre de 2018 allegada mediante radicado No. 20181262089

Nueva dosificación:

La terapia con Retrovir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

La dosis requerida de Retrovir I.V. para infusión debe administrarse mediante venoclisis lenta del producto diluido, durante un período de una hora.

La formulación Retrovir I.V. para infusión NO debe administrarse intramuscularmente.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes sólo deben recibir Retrovir I.V. para infusión hasta que sea posible administrar la terapia oral.

Dilución

Retrovir I.V. para infusión debe diluirse con anterioridad a su administración.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Una dosis de Retrovir I.V. para infusión consistente en 1 ó 2 mg de Zidovudina/kg, cada cuatro horas, proporciona una exposición similar (ABC) a la de una dosis oral de 1.5 ó 3 mg de Zidovudina/kg, administrados cada cuatro horas (600 ó 1200 mg/día en un paciente de 70 kg).

- Niños (de 3 meses a 12 años de edad)

Existen pocos datos sobre el uso de Retrovir I.V. para infusión en niños. Se ha empleado un intervalo de dosificación de 80 a 160 mg/m² de área de superficie corporal, cada 6 horas (320 a 640 mg/m²/día). Sin embargo, la exposición estimada después de administrar dosis de 240 a 320 mg/m² al día, en 3 ó 4 dosis divididas, correspondería aproximadamente a la dosis oral recomendada actualmente de 360 a 480 mg/m² al día, aunque actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia de estas dosis intravenosas más bajas.

- Niños (menores de 3 meses de edad)

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación (véanse abajo – Transmisión materno-fetal y Farmacocinética).

- Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la Zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir.

- Insuficiencia renal

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, la dosificación intravenosa recomendada consiste en 1 mg/kg administrado 3 ó 4 veces al día. Esta dosis equivale a una dosis oral diaria de 300 a 400 mg, que es la que se recomienda actualmente en este grupo de pacientes, permitiendo una biodisponibilidad oral de 60 a 70%. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de la Zidovudina, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónico. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas.

- Insuficiencia hepática

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de Zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de Zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con Retrovir, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$.

Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal

El siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día, vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los neonatos deben recibir **0.2 mL/kg (2 mg/kg)** de peso corporal de solución oral Retrovir, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Inserto VGDS38 IPI10 de 25 de octubre de 2018 allegada mediante radicado No. 20181262089**
- **Información para prescribir VGDS38 IPI10 de 25 de octubre de 2018 allegada mediante radicado No. 20181262089**

Nueva dosificación:

La terapia con Retrovir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

La dosis requerida de Retrovir I.V. para infusión debe administrarse mediante venoclisis lenta del producto diluido, durante un período de una hora.

La formulación Retrovir I.V. para infusión NO debe administrarse intramuscularmente.

Los pacientes sólo deben recibir Retrovir I.V. para infusión hasta que sea posible administrar la terapia oral.

Dilución

Retrovir I.V. para infusión debe diluirse con anterioridad a su administración.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Una dosis de Retrovir I.V. para infusión consistente en 1 ó 2 mg de Zidovudina/kg, cada cuatro horas, proporciona una exposición similar (ABC) a la de una dosis oral de 1.5 ó 3 mg de Zidovudina/kg, administrados cada cuatro horas (600 ó 1200 mg/día en un paciente de 70 kg).

- **Niños (de 3 meses a 12 años de edad)**

Existen pocos datos sobre el uso de Retrovir I.V. para infusión en niños. Se ha empleado un intervalo de dosificación de 80 a 160 mg/m² de área de superficie corporal, cada 6 horas (320 a 640 mg/m²/día). Sin embargo, la exposición estimada después de administrar dosis de 240 a 320 mg/m² al día, en 3 ó 4 dosis divididas, correspondería aproximadamente a la dosis oral recomendada actualmente de 360 a 480 mg/m² al día, aunque actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia de estas dosis intravenosas más bajas.

- **Niños (menores de 3 meses de edad)**

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación (véanse abajo – Transmisión materno-fetal y Farmacocinética).

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes de edad avanzada**

La farmacocinética de la Zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir.

- **Insuficiencia renal**

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, la dosificación intravenosa recomendada consiste en 1 mg/kg administrado 3 ó 4 veces al día. Esta dosis equivale a una dosis oral diaria de 300 a 400 mg, que es la que se recomienda actualmente en este grupo de pacientes, permitiendo una biodisponibilidad oral de 60 a 70%. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de la Zidovudina, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónico. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas.

- **Insuficiencia hepática**

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de Zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de Zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos**

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con Retrovir, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un



valor entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$.

Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal

El siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día, vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los neonatos deben recibir 0.2 mL/kg (2 mg/kg) de peso corporal de solución oral Retrovir, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

3.1.9.2 MOMETASONA FUROATO 0,1% CREMA

Expediente : 19947270
Radicado : 20181263692
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada 100g de crema contiene 0,1g de Mometasona furoato

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

No debe administrarse por más de 14 días.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Mometasona Furoato 0,1% Crema versión 3.0
Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018 allegada mediante radicado No. 20181263692

Nueva dosificación

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada), adolescentes y niños mayores de 6 años:

Aplicar una capa fina de crema sobre la zona de la piel afectada una vez al día. Una cantidad similar a la yema del dedo (una línea desde la punta hasta la primera articulación del dedo índice de un adulto) basta para cubrir una superficie equivalente al doble del tamaño de la mano de un adulto.

Se recomienda aplicar un corticoide menos potente cuando se produce una mejora clínica.

Mometasona crema al 0.1% no debe emplearse durante períodos de tiempo prolongados (superiores a las 3 semanas) ni en zonas extensas de la piel (superiores al 20% de la superficie corporal). En el caso de niños, no se tratará más de un 10% de la superficie corporal.

La aplicación de corticosteroides en niños de 6 años de edad o mayores, así como su aplicación en la cara, debe limitarse a la menor cantidad compatible con un régimen terapéutico eficaz, y la duración del tratamiento no debe superar los 5 días.

Niños menores de 6 años:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de seis años debido a la escasez de datos sobre seguridad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

- Contraindicaciones
- Hipersensibilidad al medicamento.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Rosácea facial, acné vulgar, dermatitis perioral, prurito perianal y genital, sarpullido del pañal, infecciones bacterianas (como impétigo), virales (como herpes simple, herpes zoster y varicela) y fúngicas (como candidiasis o dermatofitos), tuberculosis, sífilis o reacciones post-vacunales.
- Advertencias y precauciones especiales de empleo
- Embarazo y lactancia.
- Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

Además:

- No aplicar Mometasona furoato crema al 0.1% en los párpados.
- El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CSCR).
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cualquier otro corticosteroide.
- Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona furoato crema al 0.1%, se debe retirar el tratamiento e iniciar una terapia apropiada.
- Si se desarrolla una infección, se iniciará el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no se produce con rapidez una respuesta favorable, se interrumpirá la administración del corticosteroide hasta que se logre controlar adecuadamente la infección.
- La toxicidad local y sistémica es frecuente, en particular tras el uso continuo y prolongado en zonas extensas de piel dañada, en pliegues y con vendajes de oclusión con polietileno. Debe procederse con precaución cuando se traten zonas extensas del cuerpo; se evitará la terapia continua a largo plazo en todos los pacientes, independientemente de su edad.
- Mometasona crema no debe aplicarse a la piel erosionada.
- El uso de esteroides tópicos en el tratamiento de la psoriasis puede suponer un riesgo por diversas razones, que incluyen recaídas por efecto rebote tras el desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular centralizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido al deterioro de la función como barrera que desempeña la piel. Si se utilizara en el tratamiento de la psoriasis, es importante realizar una cuidadosa supervisión del paciente.
- Al igual que con el resto de los glucocorticoides tópicos potentes, debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento. Cuando se interrumpe un tratamiento a largo plazo con un glucocorticoide potente, se puede desarrollar un efecto de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rebote que se manifiesta por una dermatitis con enrojecimiento intenso, picazón y quemazón. Esto puede prevenirse mediante una reducción lenta del tratamiento, como, por ejemplo, continuar con el tratamiento de forma intermitente antes de terminarlo.

- En algunos pacientes puede darse hiperglucemia y glucosuria tras la administración por uso cutáneo, como resultado de la absorción sistémica del medicamento.
- Los glucocorticoides pueden modificar la apariencia de algunas lesiones haciendo difícil establecer el diagnóstico adecuado y pueden también retrasar la curación.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.

Puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sensación de quemazón de leve a moderada en el punto de aplicación, hormigueo / picazón, prurito, infecciones bacterianas, parestesia, forunculosis y atrofia cutánea local.
	Poco frecuente	Estrías, irritación, hipertriosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, maceración de la piel, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis del tipo de la rosácea papulosa (piel facial), reacciones acneiformes, fragilidad capilar (equimosis), miliaria, sequedad, sensibilización (Mometasona), foliculitis.
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección secundaria

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Muy rara	Telangiectasia
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Visión borrosa, Corioretinopatía

Existe un aumento del riesgo de efectos adversos sistémicos y locales por un uso prolongado, por tratamientos frecuentes de zonas extensas y también por el tratamiento de zonas intertriginosas o con vendajes oclusivos. Se han notificado casos aislados (raros) de hipopigmentación e hiperpigmentación en conexión con otros esteroides, que podrían por lo tanto darse con Mometasona crema.

Los efectos secundarios que se han comunicado con los glucocorticoides sistémicos (incluida la supresión suprarrenal) pueden darse también con glucocorticoides administrados por uso cutáneo.

Los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad que los pacientes adultos a la supresión de la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y al síndrome de Cushing inducidos por la administración de corticosteroides por uso cutáneo, debido a la mayor relación de superficie cutánea / peso corporal. La terapia crónica con corticosteroides podría interferir con el crecimiento y el desarrollo infantil.

Se ha notificado hipertensión intracraneal en pacientes pediátricos tratados con corticosteroides tópicos. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen abultamiento de las fontanelas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Información para prescribir Mometasona Furoato 0,1% Crema versión 3.0**
Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018 allegada mediante radicado
No. 20181263692

Nueva dosificación

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada), adolescentes y niños mayores de 6 años:

Aplicar una capa fina de crema sobre la zona de la piel afectada una vez al día. Una cantidad similar a la yema del dedo (una línea desde la punta hasta la primera articulación del dedo índice de un adulto) basta para cubrir una superficie equivalente al doble del tamaño de la mano de un adulto.

Se recomienda aplicar un corticoide menos potente cuando se produce una mejora clínica.

Mometasona crema al 0.1% no debe emplearse durante períodos de tiempo prolongados (superiores a las 3 semanas) ni en zonas extensas de la piel (superiores al 20% de la superficie corporal). En el caso de niños, no se tratará más de un 10% de la superficie corporal.

La aplicación de corticosteroides en niños de 6 años de edad o mayores, así como su aplicación en la cara, debe limitarse a la menor cantidad compatible con un régimen terapéutico eficaz, y la duración del tratamiento no debe superar los 5 días.

Niños menores de 6 años:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de seis años debido a la escasez de datos sobre seguridad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

- **Contraindicaciones**
 - **Hipersensibilidad al medicamento.**
 - **Rosácea facial, acné vulgar, dermatitis perioral, prurito perianal y genital, sarpullido del pañal, infecciones bacterianas (como impétigo), virales (como herpes simple, herpes zoster y varicela) y fúngicas (como candidiasis o dermatofitos), tuberculosis, sífilis o reacciones post-vacunales.**
- **Advertencias y precauciones especiales de empleo**
 - **Embarazo y lactancia.**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

Además:

- No aplicar Mometasona furoato crema al 0.1% en los párpados.
- El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CSCR).
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cualquier otro corticosteroide.
- Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona furoato crema al 0.1%, se debe retirar el tratamiento e iniciar una terapia apropiada.
- Si se desarrolla una infección, se iniciará el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no se produce con rapidez una respuesta favorable, se interrumpirá la administración del corticosteroide hasta que se logre controlar adecuadamente la infección.
- La toxicidad local y sistémica es frecuente, en particular tras el uso continuo y prolongado en zonas extensas de piel dañada, en pliegues y con vendajes de oclusión con polietileno. Debe procederse con precaución cuando se traten zonas extensas del cuerpo; se evitará la terapia continua a largo plazo en todos los pacientes, independientemente de su edad.
- Mometasona crema no debe aplicarse a la piel erosionada.
- El uso de esteroides tópicos en el tratamiento de la psoriasis puede suponer un riesgo por diversas razones, que incluyen recaídas por efecto rebote tras el desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular centralizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido al deterioro de la función como barrera que desempeña la piel. Si se utilizara en el tratamiento de la psoriasis, es importante realizar una cuidadosa supervisión del paciente.
- Al igual que con el resto de los glucocorticoides tópicos potentes, debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento. Cuando se interrumpe un tratamiento a largo plazo con un glucocorticoide potente, se puede desarrollar un efecto de rebote que se manifiesta por una dermatitis con enrojecimiento intenso, picazón y quemazón. Esto puede prevenirse mediante una reducción lenta del tratamiento, como, por ejemplo, continuar con el tratamiento de forma intermitente antes de terminarlo.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En algunos pacientes puede darse hiperglucemia y glucosuria tras la administración por uso cutáneo, como resultado de la absorción sistémica del medicamento.
- Los glucocorticoides pueden modificar la apariencia de algunas lesiones haciendo difícil establecer el diagnóstico adecuado y pueden también retrasar la curación.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetoestearílico.

Puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sensación de quemazón de leve a moderada en el punto de aplicación, hormigueo / picazón, prurito, infecciones bacterianas, parestesia, forunculosis y atrofia cutánea local.
	Poco frecuente	Estrías, irritación, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, maceración de la piel, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis del tipo de la rosácea papulosa (piel facial), reacciones acneiformes, fragilidad capilar (equimosis), miliaria, sequedad, sensibilización (Mometasona), foliculitis.
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección secundaria
Trastornos vasculares	Muy rara	Telangiectasia

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Visión borrosa, Corioretinopatía

Existe un aumento del riesgo de efectos adversos sistémicos y locales por un uso prolongado, por tratamientos frecuentes de zonas extensas y también por el tratamiento de zonas intertriginosas o con vendajes oclusivos. Se han notificado casos aislados (raros) de hipopigmentación e hiperpigmentación en conexión con otros esteroides, que podrían por lo tanto darse con Mometasona crema.

Los efectos secundarios que se han comunicado con los glucocorticoides sistémicos (incluida la supresión suprarrenal) pueden darse también con glucocorticoides administrados por uso cutáneo.

Los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad que los pacientes adultos a la supresión de la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y al síndrome de Cushing inducidos por la administración de corticosteroides por uso cutáneo, debido a la mayor relación de superficie cutánea / peso corporal. La terapia crónica con corticosteroides podría interferir con el crecimiento y el desarrollo infantil.

Se ha notificado hipertensión intracraneal en pacientes pediátricos tratados con corticosteroides tópicos. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen abultamiento de las fontanelas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Así mismo, la Sala considera que el interesado responde favorablemente al llamado a revisión de oficio.

3.1.9.3 MOMETASONA FUROATO 0,1% LOCION

Expediente : 19947271

Radicado : 20181269598

Fecha : 28/12/2018

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada 100 mL de loción contiene 0,1 g de Mometasona furoato

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. No debe administrarse por más de 14 días.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Mometasona Furoato 0,1% Loción Versión 1.0
Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018.

Nueva dosificación

Aplique algunas gotas de Mometasona a las áreas afectadas de piel una vez al día y masajee suavemente hasta que desaparezca.

La terapia se debe discontinuar cuando se alcanza el control sobre la piel afectada. Si no se observa una mejora dentro de 2 semanas, reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

Mometasona no se debe usar con vendajes oclusivos a menos de que el médico lo indique.

No debe aplicarse en el área del pañal (si el paciente todavía los requiere) o pantalones de plástico, ya que estas prendas pueden constituir vestimenta oclusiva.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mometasona loción es para uso tópico solamente. No es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Evite el uso en la cara, la ingle o las axilas.

Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia de Mometasona loción no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, no debe administrarse en este grupo etario.

Debido a una mayor proporción de superficie de la piel respecto a la masa corporal, los pacientes pediátricos están en mayor riesgo que los adultos de presentar supresión del eje HPA y el síndrome de Cushing cuando se tratan con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, también están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del retiro del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel, incluyendo estrías, cuando son tratados con corticosteroides tópicos. Los pacientes pediátricos a los que se les suministran corticosteroides tópicos en más del 20% de la superficie corporal están en mayor riesgo de supresión del eje HPA.

En pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos se ha reportado: supresión del eje HPA, síndrome de Cushing, retardo de crecimiento lineal, aumento de peso retrasado e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión suprarrenal en niños incluyen niveles bajos de cortisol en plasma y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanelas abultadas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Uso geriátrico

Información disponible no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Texto En La Información Para Prescribir:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento

-

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.
Embarazo y lactancia.

Efectos en el sistema endocrino

La absorción sistemática de corticosteroide tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico- pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la retirada del tratamiento o durante el tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistemática de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide tópico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA, debido al potencial de absorción sistémica. Esto puede hacerse usando la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Los factores que predisponen a un paciente usando corticosteroides tópicos a supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides de alta potencia, tratamiento de áreas extendidas, uso prolongado, empleado de vendajes oclusivos, alteración de la barrera de la piel, falla hepática y corta edad.

Si se documenta la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir por un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida al suspender los corticosteroides tópicos. Con poca frecuencia, pueden ocurrir signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticosteroides, que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a la mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

Dermatitis alérgica por contacto

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona Loción 0,1% debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado.

La dermatitis alérgica de contacto con corticosteroides generalmente se diagnostica observando fallas en la cicatrización en lugar de notar una exacerbación clínica. Tal observación debe ser corroborada con una prueba de parche de diagnóstico apropiada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Mometasona loción no debe usarse en el tratamiento de la dermatitis del pañal.

Infecciones concomitantes de la piel

En presencia de una infección dermatológica debe instruirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya contraído o controlado adecuadamente.

Alteraciones visuales

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para evaluar causas posibles. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Mometasona loción 0,1% no es para uso oftálmico.

Recuerde a su paciente que:

- Siga las instrucciones de empleo de Mometasona loción y que esta no debe emplearse para otro desorden diferente del de su indicación.
- Evite el contacto con los ojos.
- Mometasona loción es solo para uso externo.
- No use Mometasona loción en la cara, axilas, o en la zona de la pelvis.
- La zona a tratar no se debe cubrir con vendajes oclusivos (a menos que esta sea la indicación dada por el médico).
- Notifique cualquier reacción adversa local al médico.
- No use Mometasona loción en pañalitis.
- Suspenda la terapia cuando se logre el control. Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, consultar al médico nuevamente.
- No use otros productos que contengan corticosteroides con Mometasona loción sin antes consultar con el médico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones

Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. Embarazo y lactancia. Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para evaluar causas posibles. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han notificado con corticosteroides tópicos, pero puede ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos. Estas reacciones son: irritación, sequedad, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos oculares: Puede presentarse visión borrosa (rara) y corioretinopatía (frecuencia no conocida).

Nuevas interacciones:

No se han conducido estudios de interacción fármaco-fármaco con Mometasona loción.

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

- **Modificación de dosificación**
 - **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
 - **Modificación de reacciones adversas**
 - **Modificación de interacciones**
 - **Información para prescribir Mometasona Furoato 0,1% Loción Versión 1.0**
- Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018.

Nueva dosificación

Aplique algunas gotas de Mometasona a las áreas afectadas de piel una vez al día y masajee suavemente hasta que desaparezca.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia se debe descontinuar cuando se alcanza el control sobre la piel afectada. Si no se observa una mejora dentro de 2 semanas, reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

Mometasona no se debe usar con vendajes oclusivos a menos de que el médico lo indique.

No debe aplicarse en el área del pañal (si el paciente todavía los requiere) o pantalones de plástico, ya que estas prendas pueden constituir vestimenta oclusiva.

Mometasona loción es para uso tópico solamente. No es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Evite el uso en la cara, la ingle o las axilas.

Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia de Mometasona loción no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, no debe administrarse en este grupo etario.

Debido a una mayor proporción de superficie de la piel respecto a la masa corporal, los pacientes pediátricos están en mayor riesgo que los adultos de presentar supresión del eje HPA y el síndrome de Cushing cuando se tratan con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, también están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del retiro del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel, incluyendo estrías, cuando son tratados con corticosteroides tópicos. Los pacientes pediátricos a los que se les suministran corticosteroides tópicos en más del 20% de la superficie corporal están en mayor riesgo de supresión del eje HPA.

En pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos se ha reportado: supresión del eje HPA, síndrome de Cushing, retardo de crecimiento lineal, aumento de peso retrasado e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión suprarrenal en niños incluyen niveles bajos de cortisol en plasma y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanelas abultadas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso geriátrico

Información disponible no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

Embarazo y lactancia.

Efectos en el sistema endocrino

La absorción sistemática de corticosteroide tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico- pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la retirada del tratamiento o durante el tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistemática de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide tópico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA, debido al potencial de absorción sistémica. Esto puede hacerse usando la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Los factores que predisponen a un paciente usando corticosteroides tópicos a supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides de alta potencia, tratamiento de áreas extendidas, uso prolongado, empleo de vendajes oclusivos, alteración de la barrera de la piel, falla hepática y corta edad.

Si se documenta la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir por un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida al suspender los corticosteroides tópicos. Con poca frecuencia, pueden



ocurrir signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticosteroides, que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a la mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

Dermatitis alérgica por contacto

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona Loción 0,1% debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado. La dermatitis alérgica de contacto con corticosteroides generalmente se diagnostica observando fallas en la cicatrización en lugar de notar una exacerbación clínica. Tal observación debe ser corroborada con una prueba de parche de diagnóstico apropiada.

La Mometasona loción no debe usarse en el tratamiento de la dermatitis del pañal.

Infecciones concomitantes de la piel

En presencia de una infección dermatológica debe instruirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya contraído o controlado adecuadamente.

Alteraciones visuales

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para evaluar causas posibles. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Mometasona loción 0,1% no es para uso oftálmico.

Recuerde a su paciente que:

- **Siga las instrucciones de empleo de Mometasona loción y que esta no debe emplearse para otro desorden diferente del de su indicación.**
- **Evite el contacto con los ojos.**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Mometasona loción es solo para uso externo.**
- **No use Mometasona loción en la cara, axilas, o en la zona de la pelvis.**
- **La zona a tratar no se debe cubrir con vendajes oclusivos (a menos que esta sea la indicación dada por el médico).**
- **Notifique cualquier reacción adversa local al médico.**
- **No use Mometasona loción en pañalitis.**
- **Suspenda la terapia cuando se logre el control. Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, consultar al médico nuevamente.**
- **No use otros productos que contengan corticosteroides con Mometasona loción sin antes consultar con el médico.**

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han notificado con corticosteroides tópicos, pero puede ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos. Estas reacciones son: irritación, sequedad, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos oculares: Puede presentarse visión borrosa (rara) y corioretinopatía (frecuencia no conocida).

Nuevas interacciones:

No se han conducido estudios de interacción fármaco-fármaco con Mometasona loción.

Adicionalmente, frente al Texto en los artes debe ajustarse a la presente información.

3.1.9.4 PROPOFOL 1% PROPOFOL 1% MCT PROPOFOL 1% MCT/LCT

Expediente : 20026869 / 20017881 / 20026858

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181264580 / 20181264584 / 20181264586
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición:

Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol
Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol
Cada vial de 100 mL contiene 1 g de Propofol

Forma farmacéutica:

Emulsión Inyectable

Indicaciones:

Anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 20026869 / 20017881

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes. Advertencia: no se recomienda para inducción de anestesia en niños menores de dos años.

Para el expediente 20026858

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 02 allegada mediante radicado No. 20181264580 / 20181264584 / 20181264586

Nueva dosificación:

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en “bolus”.

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (véase la sección Contraindicaciones).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de “bolus” de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración

Para uso intravenoso.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.

Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1% MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

- Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:



Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.

Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta. Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepileptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones:

Uso de otros medicamentos:

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio,

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.

Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la modificación de la posología en la población pediátrica, en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particular en niños entre 1 mes y 3 años de edad, en cuanto a dosis de 2.5-4 mg por kg de peso corporal.

**3.1.9.5 0.75 MG CERTICAN TABLETAS
CERTICAN ® 1 MG TABLETAS
CERTICAN ® 0.5MG TABLETAS
CERTICAN ® 0.25 MG TABLETAS**

Expediente : 19946766 / 19946771 / 19946772 / 19946774
Radicado : 20181265636 / 20181265643 / 20181265649 / 20181265652
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 0,75 mg de Everolimus
Cada tableta contiene 1 mg de Everolimus
Cada tableta contiene 0,5 mg de Everolimus BHT
Cada tableta contiene 0,25 mg de Everolimus BHT

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 19946766 / 19946771 / 19946772

Se incluye en tratamiento de la inmunodepresión:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen escasos datos sobre el uso de certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (icn) (ciclosporina o tacrolimús). En los pacientes que habían suspendido la administración del icn se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Se incluye en neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa:

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales.

Contraindicaciones:

Para el expediente 19946774

Se incluye en tratamiento de la inmunodepresión:

Existen escasos datos sobre el uso de certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolimús). En los pacientes que habían suspendido la administración del icn se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Se incluye en neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa:

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales.

Nuevo ítem de embarazo, lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear:

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de información suficiente acerca del uso de certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Se debe evitar el empleo de certican durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

En las ratas, el everolimus atravesó la placenta y fue tóxico para los fetos. Con exposiciones sistémicas inferiores a la exposición terapéutica clínica prevista, el

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



everolimus provocó toxicidad embriofetal en forma de muertes, menor peso fetal y mayor incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas. En conejos, con exposiciones sistémicas semejantes a las clínicas se apreció toxicidad embrionaria en forma de aumento de resorciones tardías.

Lactancia

No se sabe si el everolimus pasa a la leche materna, pero en los estudios con animales el everolimus o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman certican no deben amamantar.

Varones y mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se aconsejará a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces desde el comienzo del tratamiento con certican hasta 8 semanas después de su finalización.

Infecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mtor.

En las ratas, la fecundidad de las hembras no se alteró.

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

- Modificación de posología
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018
- Declaración sucinta versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018

Actualización posología y administración

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actualización en advertencias y precauciones

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento.

Actualización reacciones adversas

Tabla 2. Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

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

- **Modificación de posología**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018**
- **Declaración sucinta versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018**

Actualización posología y administración

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actualización en advertencias y precauciones

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento.

Actualización reacciones adversas

Tabla 2. Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

3.1.9.6 KYPROLIS®

Expediente : 20087826
Radicado : 20181266951
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Amgen Bi otecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 60 mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica:

Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Terapia combinada

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación.

Advertencias y precauciones

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluaba Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona (krd) versus lenalidomida/dexametasona (RD), la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 6% en el grupo con krd versus 4% en el grupo con RD. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kyprolis más dexametasona (KD) versus bortezomib más dexametasona (VD), la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue 8% en el grupo con KD versus 3% en el grupo con VD.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardiaca clases iii y iv (según new york heart association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardiacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de cockcroft y gault).

Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de slt. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de slt. Monitorizar por evidencia de slt durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT .

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales.

En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio

Disnea

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó Kyprolis en combinación con KRD versus RD, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 16% en el grupo con krd versus 8% en el grupo con RD. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de KD versus VD la incidencia de eventos de hipertensión fue 26% en el grupo con KD versus 10% en el grupo con VD. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de krd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (RD). En el estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (KD) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (VD). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales.

También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia anti plaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado

Puede presentarse hemorragia

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis.

Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU.

Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de ptt/shu, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr) en pacientes que recibieron Kyprolis. El sepr, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(irm). Suspendir Kyprolis si se sospecha de sepr y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado sepr.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados.

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%).

Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres que usen Kyprolis durante el embarazo, o que queden embarazadas durante el tratamiento con Kyprolis, el potencial riesgo para el feto

Embarazo

Categoría D en embarazo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyprolis puede causar daño al feto con base en los hallazgos en estudios con animales y el mecanismo de acción del medicamento. No existen estudios adecuados y bien controlados con Kyprolis en mujeres embarazadas.

Se les debe advertir a las mujeres y hombres en edad reproductiva que deben evitar concebir/tener hijos mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Considerar los riesgos y beneficios de Kyprolis y los posibles riesgos para el feto al prescribir Kyprolis a una mujer embarazada. Si Kyprolis se usa en el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento se le debe advertir los posibles riesgos para el feto.

Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas y conejas embarazadas durante el periodo de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejas.

Carfilzomib no fue teratogénico a ninguna de las dosis estudiadas. En conejas hay un incremento en pérdidas preimplantación a dosis ? 0,4 mg/kg/día y un incremento de la reabsorción temprana y pérdidas postimplantacionales y disminución de peso fetal a dosis tóxica para la madre de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejas son aproximadamente 20% y 40%, respectivamente, de la dosis de 27 mg/m² recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal.

Madres en lactancia

No existe información sobre la presencia de Kyprolis en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de recibir Kyprolis y cualquier posible efecto adverso de Kyprolis o de la condición subyacente de la madre sobre el lactante.

Fertilidad

Kyprolis puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva y/o a sus parejas hombres, el uso de medidas anticonceptivas efectivas para evitar el embarazo durante el tratamiento con Kyprolis y durante al menos 30 días después de finalizar la terapia.

Los pacientes hombres en tratamiento con Kyprolis y/o sus parejas mujeres (si están en edad fértil) deben usar métodos anticonceptivos efectivos o abstenerse de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actividad sexual durante el tratamiento con Kyprolis y durante 90 días después del tratamiento. En caso de quedar embarazada durante este periodo, se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Conducción de vehículos/operación de maquinaria:

Informar a los pacientes que Kyprolis puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o caída de la presión arterial. Aconsejar a los pacientes no manejar vehículos u operar maquinaria si presentan alguno de estos síntomas

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7 de diciembre de 2018
- Información para prescribir versión 7 de diciembre de 2018

Nueva dosificación

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar Kyprolis por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Kyprolis se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Kyprolis.



Tabla 1: Kyprolis una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Kyprolis se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar Kyprolis.



Tabla 2: Kyprolis dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 3. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 3: Kyprolis dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona



	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de Kyprolis (ver Tabla 4). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.



Tabla 4: Kyprolis en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

- ^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de Kyprolis del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para Kyprolis se presentan en la Tabla 5. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 6. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Tabla 5: Modificaciones de dosis por toxicidad^a durante el tratamiento con Kyprolis

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • RAN < 0,5 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> ◦ Si se recupera a ≥ 0,5 x 10⁹/L, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a



<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10⁹/L y temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas < 10 x 10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si se atribuye a Kyprolis, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a Si no se atribuye a Kyprolis, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 6 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 6: Reducciones del nivel de dosis por toxicidad con Kyprolis



Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con Kyprolis.

Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de Kyprolis en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y preparación para administración intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único. Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la coloración antes de la administración.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Toxicidades cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e

Acta No. 08 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 11% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardiacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 28 de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardiaca y síndromes pulmonares. Suspender



Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó Kyprolis en combinación con KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el grupo con KRd versus 9% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el grupo con Kd versus 11% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar Kyprolis. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre Kyprolis. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de KRd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alterno durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados.

•

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (PFS) para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el área de superficie corporal causó pérdida post-implantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 30 días después de la dosis final. Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 90 días después de la dosis final. Si se usa Kyprolis durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con Kyprolis, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Modificación de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardiacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones a la Infusión
- Hemorragia y Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de seguridad con Kyprolis como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de Kyprolis como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%). En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con Kyprolis, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes ≥ 75 años.

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con Kyprolis ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos Adversos Comunes ($\geq 10\%$)

En la Tabla 8 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 8: Eventos adversos comunes ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392)		Brazo Rd (N = 389)	
	Cualquier Grado n (%)	\geq Grado 3 n (%)	Cualquier Grado n (%)	\geq Grado 3 n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema Periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos Musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías Periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos Embólicos y Trombóticos	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Venosos ^a				
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 9 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 9: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (n = 392) N (%)	Rd (n = 389) N (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución del fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con Kyprolis en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con



21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron eventos cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% versus 9%). En los pacientes tratados con Kyprolis, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes \geq 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd versus 26% en el brazo Vd. El evento que más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo Kd ($n = 8$, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd ($n = 22$, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd versus el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes (\geq 10%)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eventos adversos más frecuentemente reportados (\geq 10% en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (en combinación con Dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona.

^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b Las neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver *Estudios Clínicos (12.2)*.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el grupo con Kd fue 7% (IC de 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el grupo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepatobiliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 11 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grados 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 11: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grados 3-4 en los meses 1-6 (en combinación con dexametasona)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Aumento del ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de la hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de las plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución del fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m². En ambos grupos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años [ver Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (7.5)]. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes (≥ 10%)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	\geq Grado 3	Cualquier grado	\geq Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (26,9)	42 (17,6)	76 (32,3)	42 (17,9)
Trombocitopenia ^b	53 (22,3)	26 (10,9)	41 (17,4)	27 (11,5)
Neutropenia ^c	30 (12,6)	21 (8,8)	27 (11,5)	17 (7,2)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (18,5)	2 (0,8)	47 (20,0)	3 (1,3)
Náuseas	34 (14,3)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23,1)	2 (0,8)	38 (16,2)	4 (1,7)
Fatiga	48 (20,2)	11 (4,6)	47 (20,0)	5 (2,1)
Astenia	24 (10,1)	3 (1,3)	25 (10,6)	2 (0,9)
Edema periférico	18 (7,6)	0 (0,0)	25 (10,6)	2 (0,9)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	70 (29,4)	7 (2,9)	79 (33,6)	7 (3,0)
Neumonía	28 (11,8)	24 (10,1)	20 (8,5)	16 (6,8)
Bronquitis	27 (11,3)	2 (0,8)	25 (10,6)	5 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (11,8)	2 (0,8)	28 (11,9)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (10,5)	1 (0,4)	23 (9,8)	1 (0,4)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (14,7)	2 (0,8)	47 (20,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (15,5)	2 (0,8)	31 (13,2)	0 (0,0)
Disnea ^f	28 (11,8)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21,4)	13 (5,5)	48 (20,4)	12 (5,1)

Kd = Kyprolis y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de <10%

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito.
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepatobiliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio.
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron Kyprolis en monoterapia

La seguridad de Kyprolis se evaluó en estudios clínicos en los que se administró Kyprolis en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, independientemente de su causalidad, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con Kyprolis en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron Kyprolis, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55 % en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes ≥ 75 años.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron Kyprolis como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardíacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba Kyprolis en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron Kyprolis comparado con el grupo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%).

Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con Kyprolis en monoterapia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) con Kyprolis en monoterapia

Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grados 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepatobiliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardiaco, falla cardiaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 14 se describen las Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron Kyprolis en monoterapia.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)



Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)

Experiencia posmercado

Las siguientes reacciones adversas adicionales se reportaron en la experiencia post mercadeo con Kyprolis. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal y pericarditis.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 7 de diciembre de 2018**
- **Información para prescribir versión 7 de diciembre de 2018**

Nueva dosificación

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar Kyprolis por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Kyprolis se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Kyprolis.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Tabla 1: Kyprolis una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

Kyprolis se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar Kyprolis.



Tabla 2: Kyprolis dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 3. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 3: Kyprolis dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona



	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de Kyprolis (ver Tabla 4). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.



Tabla 4: Kyprolis en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

- ^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de Kyprolis del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para Kyprolis se presentan en la Tabla 5. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 6. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Tabla 5: Modificaciones de dosis por toxicidad^a durante el tratamiento con Kyprolis

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • RAN < 0,5 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ Si se recupera a ≥ 0,5 x 10⁹/L, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a



<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10⁹/L y temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas < 10 x 10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a ≥ 10 x 10⁹/L y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica ≥ 2 × línea base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a ≤ 50% de la línea base, o si se requiere hemodiálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si se atribuye a Kyprolis, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a Si no se atribuye a Kyprolis, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 6 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 6: Reducciones del nivel de dosis por toxicidad con Kyprolis

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con Kyprolis.

Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de Kyprolis en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y preparación para administración intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único. Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la coloración antes de la administración.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias: Toxicidades cardíacas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anomalías de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 11% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 28 de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó Kyprolis en combinación con KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el grupo con KRd versus 9% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el grupo con Kd versus 11% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar Kyprolis. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre Kyprolis. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de KRd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda tromboprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (PFS) para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el área de superficie corporal causó pérdida post-implantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 30 días después de la dosis final. Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 90 días después de la dosis final. Si se usa Kyprolis durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con Kyprolis, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Modificación de reacciones adversas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- **Toxicidades Cardiacas**
- **Falla Renal Aguda**
- **Síndrome de Lisis Tumoral**
- **Toxicidad Pulmonar**
- **Hipertensión Pulmonar**
- **Disnea**
- **Hipertensión**
- **Trombosis Venosa**
- **Reacciones a la Infusión**
- **Hemorragia y Trombocitopenia**
- **Toxicidad Hepática y Falla Hepática**
- **Microangiopatía Trombótica**
- **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible**
- **Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados**

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de seguridad con Kyprolis como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de Kyprolis como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardiacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%). En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con Kyprolis, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes ≥ 75 años.

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con Kyprolis ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos Adversos Comunes (≥ 10%)

En la Tabla 8 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 8: Eventos adversos comunes (≥ 10% en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (en combinación con lenalidomida y dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392)		Brazo Rd (N = 389)	
	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema Periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos Musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías Periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos Embólicos y Trombóticos Venosos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^e Eventos embólicos y trombóticos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión**

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 9 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 9: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (n = 392) N (%)	Rd (n = 389) N (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución del fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con Kyprolis en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con 21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron eventos cardiacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% versus 9%). En los pacientes tratados con Kyprolis, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes \geq 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd versus 26% en el brazo Vd. El evento que más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardiaca en el brazo Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd versus el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes (\geq 10%)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eventos adversos más frecuentemente reportados (\geq 10% en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (en combinación con Dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)	Cualquier Grado n (%)	≥ Grado 3 n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b Las neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver *Estudios Clínicos (12.2)*.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el grupo con Kd fue 7% (IC de 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el grupo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia**
- **Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus**
- **Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa**
- **Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental**
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor**
- **Trastornos hepato biliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia**
- **Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento**
- **Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral**
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral**
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia**
- **Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior**
- **Trastornos psiquiátricos: ansiedad**
- **Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias**
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash**
- **Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión**

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 11 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grados 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 11: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grados 3-4 en los meses 1-6 (en combinación con dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Aumento del ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de la hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de las plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución del fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m². En ambos grupos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años [ver Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (7.5)]. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue



del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (26,9)	42 (17,6)	76 (32,3)	42 (17,9)
Trombocitopenia ^b	53 (22,3)	26 (10,9)	41 (17,4)	27 (11,5)
Neutropenia ^c	30 (12,6)	21 (8,8)	27 (11,5)	17 (7,2)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (18,5)	2 (0,8)	47 (20,0)	3 (1,3)
Náuseas	34 (14,3)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23,1)	2 (0,8)	38 (16,2)	4 (1,7)
Fatiga	48 (20,2)	11 (4,6)	47 (20,0)	5 (2,1)
Astenia	24 (10,1)	3 (1,3)	25 (10,6)	2 (0,9)
Edema periférico	18 (7,6)	0 (0,0)	25 (10,6)	2 (0,9)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	70 (29,4)	7 (2,9)	79 (33,6)	7 (3,0)
Neumonía	28 (11,8)	24 (10,1)	20 (8,5)	16 (6,8)
Bronquitis	27 (11,3)	2 (0,8)	25 (10,6)	5 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (11,8)	2 (0,8)	28 (11,9)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (10,5)	1 (0,4)	23 (9,8)	1 (0,4)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (14,7)	2 (0,8)	47 (20,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (15,5)	2 (0,8)	31 (13,2)	0 (0,0)
Disnea ^f	28 (11,8)	1 (0,4)	26 (11,1)	2 (0,9)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21,4)	13 (5,5)	48 (20,4)	12 (5,1)

Kd = Kyprolis y dexametasona

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.**
- ^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.**
- ^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.**
- ^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.**
- ^e Tos incluye tos y tos productiva.**
- ^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.**
- ^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.**

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de <10%

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.**
- **Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia**
- **Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus**
- **Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa.**
- **Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito.**
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor**
- **Trastornos hepatobiliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.**
- **Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral**
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron Kyprolis en monoterapia

La seguridad de Kyprolis se evaluó en estudios clínicos en los que se administró Kyprolis en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, independientemente de su causalidad, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con Kyprolis en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron Kyprolis, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55 % en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes \geq 75 años.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron Kyprolis como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardiacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba Kyprolis en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron Kyprolis comparado con el grupo control en el subgrupo de 48 pacientes de \geq 75 años de edad.

La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%).

Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con Kyprolis en monoterapia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas (\geq 20%) con Kyprolis en monoterapia



Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grados 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepato biliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia,

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardíaco, falla cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 14 se describen las Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron Kyprolis en monoterapia.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia posmercadeo

Las siguientes reacciones adversas adicionales se reportaron en la experiencia post mercadeo con Kyprolis. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal y pericarditis.

3.1.9.7 ZINNAT SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml

Expediente : 218560
Radicado : 20181266803
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 5g de Axetilo de Cefuroxima deben ser reconstituidos en 100 mL

Forma farmacéutica: Gránulos para suspensión

Indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las ??Beta??Lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles (véase propiedades farmacológicas, farmacodinámica).

Entre las indicaciones se incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de zinnat podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. Enterococos y clostridium difficile) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones zinnat en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión GDS28-IPI08
- Información para prescribir GDS28-IPI08

Nueva dosificación

Dosis y Administración

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días. (Varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse después de los alimentos.

- Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

- Niños

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día. En niños de 3 meses a 12 años de edad con enfermedad de Lyme, la dosis es 250 mg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).



No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

Amigdalitis y faringitis agudas	10 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg todos los días
Otitis media aguda	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días
Sinusitis bacteriana aguda	
Neumonía adquirida en la comunidad	
Infecciones en el tracto urinario	
Infecciones en la piel y el tejido suave	
Enfermedad de Lyme en niños menores de 12 años	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días durante 14 días (rango de 10 a 21 días)

Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg o 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 a 6 meses	4 a 6	40 a 60	½	-
6 meses a 2 años	6 a 12	60 a 120	½ - a 1	-
2 a 12 años	12 a 25	120 a 250	1 a 2	½ a 1
	Más de 25	250	2	1

Dosificación de 15mg/kg

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 a 6 meses	4 a 6	60 a 90	½	-
6 meses - a 2 años	6 a 12	90 a 180	1 a 1½	½
2 a 12 años	12 a 16	180 a 240	1½ a 2	½ a 1
	16 a 32	240 a 480	2 a 4	1 a 2
	Más de 32	500	4	2

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes (favor de referirse a las tablas de dosificación que se muestran a continuación).

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en ml o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formulación Zinnat también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción mas lenta (véase la tabla siguiente).

Aclareamiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión GDS28-IPI08**
- **Información para prescribir GDS28-IPI08**

Nueva dosificación

Dosis y Administración

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días. (Varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse después de los alimentos.

- **Adultos**

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias	500mg dos veces al día

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

- **Niños**

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día. En niños de 3 meses a 12 años de edad con enfermedad de Lyme, la dosis es 250 mg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

Amigdalitis y faringitis agudas	10 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg todos los días
Otitis media aguda	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días
Sinusitis bacteriana aguda	
Neumonía adquirida en la comunidad	
Infecciones en el tracto urinario	
Infecciones en la piel y el tejido suave	
Enfermedad de Lyme en niños menores de 12 años	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días durante 14 días (rango de 10 a 21 días)

Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg o 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 a 6 meses	4 a 6	40 a 60	½	-
6 meses a 2 años	6 a 12	60 a 120	½ - a 1	-
2 a 12 años	12 a 25	120 a 250	1 a 2	½ a 1
	Más de 25	250	2	1

Dosificación de 15mg/kg

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 a 6 meses	4 a 6	60 a 90	½	-
6 meses - a 2 años	6 a 12	90 a 180	1 a 1½	½
2 a 12 años	12 a 16	180 a 240	1½ a 2	½ a 1
	16 a 32	240 a 480	2 a 4	1 a 2
	Más de 32	500	4	2

Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes (favor de referirse a las tablas de dosificación que se muestran a continuación).

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en ml o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

La formulación Zinnat también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Insuficiencia renal**

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción mas lenta (véase la tabla siguiente).

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis

3.1.9.8 ETOMIDATO LIPURO 10 ml

Expediente : 19997838
Radicado : 20181268555
Fecha : 27/12/2018
Interesado : B Braun Medical S.A.

Composición:
Cada ampolla de 10 mL contiene 20mg de Etomidato

Forma farmacéutica: Emulsion inyectable

Indicaciones:
Inductor de anestesia, para una anestesia de accion corta el etomidato lipuro debe ser utilizafo junto con un analgesico.

Contraindicaciones:
Etommidato lipuro no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al etomidato o a las emulsiones lipidicas. El etomidato desliega en el experimento animal un potencial porfirigenico, debiendo ser administrado a pacientes con un trastorno genetico de la hemobiosintesis solo tras un estableciminto

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



escrupuloso de los riesgos y beneficios potenciales. Los neonatos y lactantes de hasta 6 meses de edad deben ser excluidos del tratamiento con etomidato lipuro. Al respecto se exceptúan los tratamientos en caso de una indicación obligatoria y con el paciente hospitalizado. La seguridad del uso de etomidato durante el embarazo no ha sido establecida por lo tanto solo debe ser administrada en casos excepcionales y cuando no exista alternativa

Otras contraindicaciones, precauciones y advertencias pendientes por conceptuar.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Instrucciones de uso versión 11.2018

Nueva dosificación

Posología

En todos los pacientes, la dosis debe ajustarse según la respuesta individual y los efectos clínicos.

Deben seguirse las siguientes recomendaciones posológicas:

Adultos y adolescentes

Como regla general, la dosis hipnótica eficaz es de 0,3 mg de etomidato por kg de peso corporal, correspondientes a 0,15 ml de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml por kg de peso corporal.

Por lo anterior una ampolla es suficiente para inducir un sueño de 4 a 5 minutos en adultos. La hipnosis puede prolongarse con inyecciones adicionales de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

La cantidad total no debe exceder las 3 ampollas (30 ml).

Población pediátrica

En niños menores de 15 años, la dosis necesaria para obtener la misma profundidad y duración de sueño, puede ser hasta un 30% mayor respecto a la dosis de adultos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una sola dosis entre 0,15 y 0,2 mg de etomidato por kg de peso corporal y la dosis debe ajustarse después según sus efectos.

Otros grupos especiales de pacientes

La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en aquellos que hayan recibido previamente neurolépticos, opiáceos o sedantes.

Forma de administración

Vía intravenosa

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml debe inyectarse estrictamente por vía intravenosa y lentamente, por lo general durante 30 segundos y si es preciso por fracciones.

Debe evitarse la inyección intraarterial. La inyección paravenosa causa dolor local intenso.

El uso de analgésicos narcóticos o diazepam como premedicación y durante la cirugía reducirá los movimientos musculares espontáneos descontrolados (mioclonía), que se evidencian en algunos pacientes tras la administración de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Dado que el etomidato no tiene ningún efecto analgésico, se recomienda administrar un opioide adecuado 1-2 minutos antes del Etomidato, por ejemplo Fentanilo vía intravenosa.

El producto debe ser utilizado únicamente por médicos entrenados en intubación endotraqueal. Deben estar disponibles equipos para respiración artificial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al etomidato, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes.

Debe evitarse el tratamiento con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml en los recién nacidos y niños hasta los 6 meses de edad, excepto por indicación imprescindible durante el tratamiento hospitalario.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una inyección de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml solo debe administrarse por vía intravenosa.

La inducción con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml puede ir acompañada de una ligera y transitoria disminución de la presión arterial debido a una reducción de la resistencia vascular periférica (especialmente después de la administración previa de droperidol). En pacientes debilitados en los que la hipotensión puede ser peligrosa, se deben tomar las siguientes medidas:

1. Antes de la inducción, se debe obtener una vía de acceso intravenoso para el mantenimiento del volumen circulatorio sanguíneo.
2. En la medida de lo posible, debe evitarse utilizar otros agentes inductores.
3. La inducción debe llevarse a cabo con el paciente en posición supina.
4. El fármaco debe inyectarse lentamente (ej.: 10 ml/ minuto).

El etomidato inhibe la biosíntesis corticosuprarrenal de esteroides. Las dosis de inducción únicas de etomidato pueden generar insuficiencia suprarrenal transitoria y disminuir los niveles séricos de cortisol y aldosterona, insensibles a la administración de ACTH. Cuando se utiliza etomidato para la inducción, el incremento posoperatorio del cortisol sérico observado tras la inducción con tiopentona, se retrasa aproximadamente durante 3 a 6 horas.

Si existe preocupación por los pacientes sometidos a estrés intenso, particularmente aquellos con disfunción corticosuprarrenal, debe considerarse la suplementación con cortisol exógeno (por ejemplo, entre 50 y 100 mg de hidrocortisona). En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH.

La supresión prolongada de cortisol y aldosterona endógenos puede ser consecuencia directa de la perfusión continua o por dosis repetidas de etomidato. Por lo tanto, debe evitarse el uso de etomidato para el mantenimiento de la anestesia. En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH.

El etomidato debe utilizarse con precaución en pacientes gravemente enfermos incluyendo los pacientes con sepsis.

La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en los que ya han recibido neurolépticos, opiáceos o medicamentos sedantes.

Pueden aparecer movimientos espontáneos en uno o más grupos musculares especialmente cuando no se ha administrado premedicación. Estos movimientos se han atribuido a la desinhibición subcortical. Estos pueden prevenirse en gran medida

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediante la administración intravenosa de pequeñas dosis de fentanilo, droperidol o diazepam de 1 a 2 minutos antes de la inducción con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Durante la administración de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, se pueden observar mioclonías y dolor en el sitio de inyección, que es generalmente leve, especialmente cuando se inyecta en una vena pequeña sin dilución previa. Esto puede evitarse en gran medida mediante la administración intravenosa de una pequeña dosis de opioides adecuados como el fentanilo, entre 1 y 2 minutos antes de la inducción. Para reducir al mínimo el riesgo de dolor local, deben utilizarse las venas de mayor calibre. Etomidato-Lipuro 2 mg/ml debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos por la disminución potencial del gasto cardíaco, que se ha informado con dosis superiores a las recomendadas.

En experimentos con animales, Etomidato-Lipuro 2 mg/ml ha demostrado tener potencial porfirrogénico. Por lo tanto, no debe administrarse en pacientes con alteraciones hereditarias de la biosíntesis del grupo hemo, a menos que no exista una alternativa más segura.

Precauciones de empleo

Dado que Etomidato-Lipuro 2 mg/ml no tiene efecto analgésico, durante los procedimientos quirúrgicos deben utilizarse analgésicos apropiados. Si se usa para narcosis de corta duración, debe administrarse un analgésico potente, por ejemplo fentanilo, antes o simultáneamente con el Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml solo puede ser utilizado por médicos expertos en intubación endotraqueal.

Cuando se utiliza Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, deben estar disponibles equipos de reanimación para tratar la depresión respiratoria y la posibilidad de apnea.

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio (como oleato de sodio) por ampolla, se considera esencialmente exento de sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido todavía la seguridad del uso de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml durante el embarazo. En los animales, el etomidato no tiene ningún efecto primario sobre la fertilidad, ni efectos embriotóxicos ni teratogénicos primarios. A las dosis tóxicas para la madre en ratas, se observó disminución de la supervivencia.

Solo debe utilizarse Etomidato-Lipuro 2 mg/ml durante el embarazo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la anestesia obstétrica, el etomidato puede atravesar la barrera placentaria. Las puntuaciones de Apgar de los recién nacidos cuyas madres han recibido etomidato son comparables a las de los niños nacidos después de la utilización de otros agentes hipnóticos.

En el neonato se observó un descenso transitorio de los niveles de cortisol durante cerca de 6 horas, tras la administración de etomidato a la madre. Los valores mínimos permanecieron en el rango normal.

Lactancia

El etomidato se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra Etomidato-Lipuro 2 mg/ml a una madre lactante.

Si durante el periodo de lactancia se debe administrar Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, la madre debe interrumpir la lactancia y no reiniciarla hasta 24 horas después de la administración; la leche materna secretada durante este periodo se debe desechar.

Nuevas reacciones adversas

Al igual que la mayoría de anestésicos generales, el etomidato puede afectar las funciones respiratorias y vasculares. Asimismo puede producir movimientos musculares involuntarios y afectar con frecuencia las funciones suprarrenales.

Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al fármaco				
	Categoría de frecuencias				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad ¹ (como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide)
Trastornos endocrinos	Reducción del cortisol				Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	Mioclónia	Hipertonía, contracciones musculares involuntarias, nistagmo, temblor		Convulsión (incluida convulsión psicógena)
Trastornos cardiacos			Bradicardia, extrasístoles, extrasístoles ventriculares		Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipertensión		Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Apnea ² , hiperventilación, estridor	Hipoventilación, hipo, tos	Laringoespasma	Depresión respiratoria ² , broncoespasma (incluido el desenlace mortal)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas	Hipersecreción salival		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema		Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez muscular		Trismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor en la zona de inyección		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicaciones por los anestésicos, retraso en la recuperación de la anestesia, analgesia inadecuada, náuseas asociadas al procedimiento		

- 1) Tras la administración de etomidato, se ha observado liberación de histamina. Etomidato-Lipuro 2 mg/ml contiene aceite de soja, que muy raramente puede causar reacciones alérgicas graves.
- 2) Pueden ocurrir depresión respiratoria y apnea, especialmente después de la administración de dosis más altas de etomidato en combinación con fármacos depresores centrales. En pacientes de 55 años de edad o más, pueden aparecer depresión respiratoria y apnea, sobre todo, después de dosis superiores a la dosis máxima recomendada de 0,2 mg de etomidato por kg de peso corporal.

Notificación de reacciones adversas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto hipnótico del etomidato puede aumentarse por:

- fármacos neurolépticos
- opioides
- sedantes
- alcohol.

La inducción con etomidato puede estar acompañada por una reducción ligera y transitoria de la resistencia vascular periférica, que puede aumentar el efecto de otros fármacos reductores de la presión arterial.

Alfentanilo

Se ha informado que la administración simultánea de etomidato con alfentanilo disminuye la vida media terminal del etomidato a aproximadamente 29 minutos. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta, ya que las concentraciones de etomidato pueden disminuir por debajo del umbral hipnótico.

Fentanilo

Cuando se administra con fentanilo por vía intravenosa, la depuración plasmática total y el volumen de distribución del etomidato se reducen en un factor de 2 a 3 y no hay cambios en la vida media. Cuando se administra etomidato conjuntamente con fentanilo por vía intravenosa puede ser necesario reducir la dosis.

Ketamina

La administración conjunta de etomidato y ketamina no parece tener efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas o los parámetros farmacocinéticos de la ketamina o de su principal metabolito, la norketamina.

Bloqueantes neuronales adrenérgicos, α -bloqueantes

La combinación con anestésicos generales conduce al aumento del efecto hipotensor de estas sustancias.

Bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su combinación con anestésicos generales da como resultado aumento del efecto hipotensor y también retraso AV.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Debido a las peligrosas interacciones entre los anestésicos generales y los IMAO, normalmente debe interrumpirse su administración 2 semanas antes de la cirugía.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Instrucciones de uso versión 11.2018**

Nueva dosificación

Posología

En todos los pacientes, la dosis debe ajustarse según la respuesta individual y los efectos clínicos.

Deben seguirse las siguientes recomendaciones posológicas:

Adultos y adolescentes

Como regla general, la dosis hipnótica eficaz es de 0,3 mg de etomidato por kg de peso corporal, correspondientes a 0,15 ml de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml por kg de peso corporal.

Por lo anterior una ampolla es suficiente para inducir un sueño de 4 a 5 minutos en adultos. La hipnosis puede prolongarse con inyecciones adicionales de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

La cantidad total no debe exceder las 3 ampollas (30 ml).

Población pediátrica

En niños menores de 15 años, la dosis necesaria para obtener la misma profundidad y duración de sueño, puede ser hasta un 30% mayor respecto a la dosis de adultos.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes de edad avanzada deben recibir una sola dosis entre 0,15 y 0,2 mg de etomidato por kg de peso corporal y la dosis debe ajustarse después según sus efectos.

Otros grupos especiales de pacientes

La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en aquellos que hayan recibido previamente neurolépticos, opiáceos o sedantes.

Forma de administración

Vía intravenosa

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml debe inyectarse estrictamente por vía intravenosa y lentamente, por lo general durante 30 segundos y si es preciso por fracciones. Debe evitarse la inyección intraarterial. La inyección paravenosa causa dolor local intenso.

El uso de analgésicos narcóticos o diazepam como premedicación y durante la cirugía reducirá los movimientos musculares espontáneos descontrolados (mioclonía), que se evidencian en algunos pacientes tras la administración de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Dado que el etomidato no tiene ningún efecto analgésico, se recomienda administrar un opioide adecuado 1-2 minutos antes del Etomidato, por ejemplo Fentanilo vía intravenosa.

El producto debe ser utilizado únicamente por médicos entrenados en intubación endotraqueal. Deben estar disponibles equipos para respiración artificial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al etomidato, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes.

Debe evitarse el tratamiento con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml en los recién nacidos y niños hasta los 6 meses de edad, excepto por indicación imprescindible durante el tratamiento hospitalario.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias especiales

Una inyección de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml solo debe administrarse por vía intravenosa.

La inducción con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml puede ir acompañada de una ligera y transitoria disminución de la presión arterial debido a una reducción de la resistencia vascular periférica (especialmente después de la administración previa de droperidol). En pacientes debilitados en los que la hipotensión puede ser peligrosa, se deben tomar las siguientes medidas:

- 1. Antes de la inducción, se debe obtener una vía de acceso intravenoso para el mantenimiento del volumen circulatorio sanguíneo.**
- 2. En la medida de lo posible, debe evitarse utilizar otros agentes inductores.**
- 3. La inducción debe llevarse a cabo con el paciente en posición supina.**
- 4. El fármaco debe inyectarse lentamente (ej.: 10 ml/ minuto).**

El etomidato inhibe la biosíntesis corticosuprarrenal de esteroides. Las dosis de inducción únicas de etomidato pueden generar insuficiencia suprarrenal transitoria y disminuir los niveles séricos de cortisol y aldosterona, insensibles a la administración de ACTH. Cuando se utiliza etomidato para la inducción, el incremento posoperatorio del cortisol sérico observado tras la inducción con tiopentona, se retrasa aproximadamente durante 3 a 6 horas.

Si existe preocupación por los pacientes sometidos a estrés intenso, particularmente aquellos con disfunción corticosuprarrenal, debe considerarse la suplementación con cortisol exógeno (por ejemplo, entre 50 y 100 mg de hidrocortisona). En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH.

La supresión prolongada de cortisol y aldosterona endógenos puede ser consecuencia directa de la perfusión continua o por dosis repetidas de etomidato. Por lo tanto, debe evitarse el uso de etomidato para el mantenimiento de la anestesia. En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH.

El etomidato debe utilizarse con precaución en pacientes gravemente enfermos incluyendo los pacientes con sepsis.

La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en los que ya han recibido neurolépticos, opiáceos o medicamentos sedantes.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden aparecer movimientos espontáneos en uno o más grupos musculares especialmente cuando no se ha administrado premedicación. Estos movimientos se han atribuido a la desinhibición subcortical. Estos pueden prevenirse en gran medida mediante la administración intravenosa de pequeñas dosis de fentanilo, droperidol o diazepam de 1 a 2 minutos antes de la inducción con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Durante la administración de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, se pueden observar mioclonías y dolor en el sitio de inyección, que es generalmente leve, especialmente cuando se inyecta en una vena pequeña sin dilución previa. Esto puede evitarse en gran medida mediante la administración intravenosa de una pequeña dosis de opioides adecuados como el fentanilo, entre 1 y 2 minutos antes de la inducción. Para reducir al mínimo el riesgo de dolor local, deben utilizarse las venas de mayor calibre.

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos por la disminución potencial del gasto cardíaco, que se ha informado con dosis superiores a las recomendadas.

En experimentos con animales, Etomidato-Lipuro 2 mg/ml ha demostrado tener potencial porfirrogénico. Por lo tanto, no debe administrarse en pacientes con alteraciones hereditarias de la biosíntesis del grupo hemo, a menos que no exista una alternativa más segura.

Precauciones de empleo

Dado que Etomidato-Lipuro 2 mg/ml no tiene efecto analgésico, durante los procedimientos quirúrgicos deben utilizarse analgésicos apropiados. Si se usa para narcosis de corta duración, debe administrarse un analgésico potente, por ejemplo fentanilo, antes o simultáneamente con el Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml solo puede ser utilizado por médicos expertos en intubación endotraqueal.

Cuando se utiliza Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, deben estar disponibles equipos de reanimación para tratar la depresión respiratoria y la posibilidad de apnea.

Etomidato-Lipuro 2 mg/ml contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio (como oleato de sodio) por ampolla, se considera esencialmente exento de sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido todavía la seguridad del uso de Etomidato-Lipuro 2 mg/ml durante el embarazo. En los animales, el etomidato no tiene ningún efecto primario sobre la fertilidad, ni efectos embriotóxicos ni teratogénicos primarios. A las dosis tóxicas para la madre en ratas, se observó disminución de la supervivencia.

Solo debe utilizarse Etomidato-Lipuro 2 mg/ml durante el embarazo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto.

Durante la anestesia obstétrica, el etomidato puede atravesar la barrera placentaria. Las puntuaciones de Apgar de los recién nacidos cuyas madres han recibido etomidato son comparables a las de los niños nacidos después de la utilización de otros agentes hipnóticos.

En el neonato se observó un descenso transitorio de los niveles de cortisol durante cerca de 6 horas, tras la administración de etomidato a la madre. Los valores mínimos permanecieron en el rango normal.

Lactancia

El etomidato se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra Etomidato-Lipuro 2 mg/ml a una madre lactante.

Si durante el periodo de lactancia se debe administrar Etomidato-Lipuro 2 mg/ml, la madre debe interrumpir la lactancia y no reiniciarla hasta 24 horas después de la administración; la leche materna secretada durante este periodo se debe desechar.

Nuevas reacciones adversas

Al igual que la mayoría de anestésicos generales, el etomidato puede afectar las funciones respiratorias y vasculares. Asimismo puede producir movimientos musculares involuntarios y afectar con frecuencia las funciones suprarrenales. Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al fármaco				
	Categoría de frecuencias				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad ¹ (como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide)
Trastornos endocrinos	Reducción del cortisol				Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	Mioclónia	Hipertonía, contracciones musculares involuntarias, nistagmo, temblor		Convulsión (incluida convulsión psicógena)
Trastornos cardiacos			Bradicardia, extrasístoles, extrasístoles ventriculares		Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipertensión		Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Apnea ² , hiperventilación, estridor	Hipoventilación, hipo, tos	Laringoespasma	Depresión respiratoria ² , broncoespasma (incluido el desenlace mortal)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas	Hipersecreción salival		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema		Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez muscular		Trismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor en la zona de inyección		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicaciones por los anestésicos, retraso en la recuperación de la anestesia, analgesia inadecuada, náuseas asociadas al procedimiento		

- 3) Tras la administración de etomidato, se ha observado liberación de histamina. Etomidato-Lipuro 2 mg/ml contiene aceite de soja, que muy raramente puede causar reacciones alérgicas graves.

Acta No. 08 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 4) Pueden ocurrir depresión respiratoria y apnea, especialmente después de la administración de dosis más altas de etomidato en combinación con fármacos depresores centrales. En pacientes de 55 años de edad o más, pueden aparecer depresión respiratoria y apnea, sobre todo, después de dosis superiores a la dosis máxima recomendada de 0,2 mg de etomidato por kg de peso corporal.

Notificación de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto hipnótico del etomidato puede aumentarse por:

- fármacos neurolépticos
- opioides
- sedantes
- alcohol.

La inducción con etomidato puede estar acompañada por una reducción ligera y transitoria de la resistencia vascular periférica, que puede aumentar el efecto de otros fármacos reductores de la presión arterial.

Alfentanilo

Se ha informado que la administración simultánea de etomidato con alfentanilo disminuye la vida media terminal del etomidato a aproximadamente 29 minutos. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta, ya que las concentraciones de etomidato pueden disminuir por debajo del umbral hipnótico.

Fentanilo

Cuando se administra con fentanilo por vía intravenosa, la depuración plasmática total y el volumen de distribución del etomidato se reducen en un factor de 2 a 3 y no hay cambios en la vida media. Cuando se administra etomidato conjuntamente con fentanilo por vía intravenosa puede ser necesario reducir la dosis.

Ketamina

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de etomidato y ketamina no parece tener efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas o los parámetros farmacocinéticos de la ketamina o de su principal metabolito, la norketamina.

Bloqueantes neuronales adrenérgicos, α -bloqueantes

La combinación con anestésicos generales conduce al aumento del efecto hipotensor de estas sustancias.

Bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem)

Su combinación con anestésicos generales da como resultado aumento del efecto hipotensor y también retraso AV.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Debido a las peligrosas interacciones entre los anestésicos generales y los IMAO, normalmente debe interrumpirse su administración 2 semanas antes de la cirugía.

3.1.9.9 IMBRUVICA® CAPSULAS 140mg

Expediente : 20078755
Radicado : 20181268785
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada capsula contiene 140mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Macroglobulinemia de waldenström (MW):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW, en pacientes refractarios a rituximab.

Linfoma de zona marginal (LZM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Eventos relacionados con hemorragias

Se han reportado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con Imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de Imbruvica® a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no se deben administrar concomitantemente con Imbruvica®. Se debe evitar los suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección propiedades farmacodinámicas). El uso de Imbruvica® en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede incrementar el riesgo de hemorragia.

El tratamiento con Imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con Imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcl) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de Imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con Imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con Imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con Imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con Imbruvica® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Fibrilación auricular

Se ha reportado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con Imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o aparición reciente de disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considerar los

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgos y beneficios del tratamiento con Imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con Imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con Imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Prolongación de intervalo PR

Imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con Imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con Imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con Imbruvica® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de Imbruvica® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar Imbruvica® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman Imbruvica®. Aquellas que emplean métodos hormonales anticonceptivos deben añadir un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman Imbruvica® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



período de tiempo necesario después del tratamiento con Imbruvica® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban Imbruvica® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el auc de ibrutinib y 9.5 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 5.6 veces el auc de ibrutinib y 4.0 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternos fusionados), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [auc] en pacientes con lincam a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con lincam a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de Imbruvica® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Imbruvica®.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

Se ha reportado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que recibieron Imbruvica® y deben ser consideradas al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión Septiembre 17, 2018
- Información para prescribir versión Septiembre 17, 2018

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de Imbruvica® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión Septiembre 17, 2018**
- **Información para prescribir versión Septiembre 17, 2018**

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de Imbruvica® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

3.1.9.10 SECNIDAZOL 500 mg / 15 ml POLVO PARA SUSPENSION

Expediente : 19930278
Radicado : 20181269595
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada frasco contiene 500mg de Secnidazol micronizado. Cada frasco contiene 5,6g de polvo para reconstituir.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Tricomoniasis, amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir Secnidazol polvo para suspensión 500 mg/15mL versión 2.0 Fecha de revisión 10 de diciembre de 2018

Nueva dosificación

Posología

Para el tratamiento de la amebiasis y tricomoniasis en niños, se recomienda administrar 30 mg/kg en una dosis oral única; en la amebiasis hepática se administra una dosis de 30 mg/kg en una sola dosis oral o en dosis divididas durante 5 días.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

- Texto en información prescriptiva:
- Contraindicaciones
 - Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
 - Embrazo o cuando se supone su existencia.
 - Lactancia.
 - Niños menores de dos años de edad.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Secnidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Advertencias sobre excipientes

Este producto contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

-
- Texto en artes:
- Contraindicaciones
 - Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
 - Embrazo o cuando se supone su existencia.
 - Lactancia.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Niños menores de dos años de edad.

Advertencias y precauciones

- Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- No administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Secnidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Este producto contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash.

Nuevas interacciones

- Combinaciones no recomendadas
- Disulfiram: Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que usan secnidazol y disulfiram al mismo tiempo. Desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
-
- Combinación que requieren precaución
 - Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.

Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente su uso en pediatría, incluyendo las indicaciones Tricomoniasis, amebiasis y absceso hepático amebiano.

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.**
- **Embarazo o cuando se supone su existencia.**
- **Lactancia.**
- **Niños menores de dos años de edad.**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- **Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.**
- **Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.**
- **Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.**
- **Secnidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.**

Advertencias sobre excipientes

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este producto contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash.

Nuevas interacciones

- **Combinaciones no recomendadas**

- **Disulfiram: Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que usan secnidazol y disulfiram al mismo tiempo. Desorden psicótico agudo, confusión mental.**

- **Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).**

- Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

-

- **Combinación que requieren precaución**

- **Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.**

Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.11 XANAX 0.25mg TABLETAS
XANAX 0.5mg TABLETAS
XANAX 1mg TABLETAS
XANAX GOTAS
XANAX SL 0.5mg TABLETAS SUBLINGUALES
XANAX SL 1mg TABLETAS SUBLINGUALES**

Expediente : 13874 / 19928029 / 41269 / 20060224 / 20087933 / 20075271
Radicado : 20191000897 / 20191000900 / 20191000903 / 20191000904 /
20191000905 / 20191000906
Fecha : 03/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 0.25 mg de Alprazolam
Cada tableta contiene 0.5 mg de Alprazolam
Cada tableta contiene 1 mg de Alprazolam
Cada mL contiene 0.75mg de Alprazolam
Cada tableta sublingual contiene 0.5 mg de Alprazolam
Cada tableta sublingual contiene 1 mg de Alprazolam

Forma farmacéutica:

Tableta
Tableta
Tableta
Solución oral
Tableta sublingual
Tableta sublingual

Indicaciones: Alprazolam está indicado para el tratamiento de: o ansiedad o trastornos de pánico

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o cualquier componente de las formulaciones de estos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



productos. Embarazo y lactancia. Miastenia gravis y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de utilización

El uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos puede provocar una sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debe usar en pacientes sin alternativas de tratamiento, limitando la dosis y duración mínima requerida. Se deben vigilar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

El riesgo aumenta en paciente con riesgo de caída a lo que se adiciona debilidad muscular. Se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada. Puede haber un riesgo aumentado en pacientes con uso de varias benzodiazepinas. Se han descrito dependencia a dosis terapéuticas y en pacientes sin ningún riesgo adicionado. Es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Síntomas de retirada

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Los síntomas de que pueden presentarse son: cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Así como la aparición de los reaparición de los síntomas aunque más acentuados. Se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Suicidio

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precaución, con la mínima dosis y tiempo efectivo.

En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam. No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión. Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Reacciones psiquiátrica y paradójica

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Deben administrarse con precaución extrema en paciente con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurrido varias horas tras la administración del medicamento.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con otros medicamentos

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el sistema nervioso central (snc), que incluyen la depresión respiratoria cuando se coadministran con antipsicóticos (neuroleptico), hipnóticos, ansiolíticos o sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos, antihistamínicos sedantes, opioides, alcohol u otros medicamentos que producen depresión del snc.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando alprazolam se administra con medicamentos que interfieren con su metabolismo. Los componentes que inhiben algunas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo p4503a4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y mejorar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios in vitro con alprazolam y los estudios clínicos con medicamentos metabolizados de forma similar al alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para un número de medicamentos. Con base en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se realizan las siguientes recomendaciones:

- no se recomienda la coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol.
- se recomienda precaución y consideración de la reducción de la dosis cuando alprazolam se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- se recomienda precaución cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como por ejemplo eritromicina y troleandomicina
- las interacciones que incluyen los inhibidores de la proteasa del vih (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir deterioran mucho la depuración de alprazolam, prolongan su semivida de eliminación y aumentan los efectos clínicos. Sin embargo, una vez se prolongue la exposición a ritonavir, la inducción de cyp3a contrarresta la inhibición. Dicha interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.
- se han informado mayores concentraciones de digoxina cuando se administró alprazolam, en especial en los ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes tratados con alprazolam y digoxina para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad por digoxina.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

El uso en el embarazo está contraindicado.

No se dispone de datos consistentes relativos a la teratogenicidad y a los efectos en el comportamiento y desarrollo postnatal tras el tratamiento con benzodiazepinas. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero podría estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado el síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal (disminución de los movimientos fetales, disminución de la frecuencia cardíaca, problemas de succión).

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico

Lactancia

El uso de alprazolam está contraindicado en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

El uso de alprazolam puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación. Especialmente al inicio del tratamiento o incremento de dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria, o alguna función que requiere atención y concentración hasta comprobar que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. El efecto sedante se puede potenciar al tomar alprazolam en combinación con alcohol.

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

- Modificación de dosificación / Grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión Aprobación IPP Basada en CDS 11.0 de Noviembre 20 de 2018
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja versión Aprobación IPP Basada en CDS 11.0 de Noviembre 20 de 2018

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / Grupo etario

Alprazolam tabletas sublinguales (SL).

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas sublinguales (SL) se basan en un perfil farmacocinético comparativo en sujetos sanos, quienes recibieron alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) y alprazolam tabletas sublinguales. A los pacientes que requerían dosis que no podían ser manejadas con alprazolam tabletas sublinguales se les recomendó usar alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) o la formulación en solución oral.

Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam deben ser colocadas debajo de la lengua por al menos dos minutos. Se debe permitir que las tabletas se desintegren completamente debajo de la lengua antes de ingerirlas. Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam no deben ser divididas, masticadas o ingeridas.

Alprazolam Solución oral.

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0.75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar el tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

- **Resumen De Advertencias:**

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. El uso concomitante de benzodicepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Puede generar dependencia física y / o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta de las personas dependientes.

- Puede producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis,

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, consulte a su médico.”

-
- Texto Extendido De Advertencias Y Precauciones

Advertencias especiales y precauciones de utilización.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debe usar en pacientes sin alternativas de tratamiento, limitando la dosis y duración mínima requerida. Se deben vigilar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

El riesgo aumenta en paciente con riesgo de caída a lo que se adiciona debilidad muscular.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada. Puede haber un riesgo aumentado en pacientes con uso de varias benzodiazepinas. Se han descrito dependencia a dosis terapéuticas y en pacientes sin ningún riesgo adicionado. Es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. El abuso de medicamentos es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados en consecuencia cuando reciben alprazolam. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Ha habido informes de muertes relacionadas con sobredosis cuando el alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más pequeña y se debe informar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del medicamento no usado.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Síntomas de retirada:

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Los síntomas que pueden presentarse son: cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam. Así como la reaparición de los síntomas aunque más acentuados. Se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Suicidio:

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precaución, con la mínima dosis y tiempo efectivo. En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Reacciones psiquiátrica y paradójica:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Deben administrarse con precaución extrema en paciente con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurrido varias horas tras la administración del medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

El uso en el embarazo está contraindicado. Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero podría estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado el síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal (disminución de los movimientos fetales, disminución de la frecuencia cardíaca, problemas de succión). Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia.



El uso de alprazolam está contraindicado en madres lactantes. Los niveles de benzodiazepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiazepinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

El uso de alprazolam puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación. Especialmente al inicio del tratamiento o incremento de dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria, o alguna función que requiere atención y concentración hasta comprobar que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. El efecto sedante se puede potenciar al tomar alprazolam en combinación con alcohol.

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

- **Modificación de dosificación / Grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Información para prescribir versión Aprobación IPP Basada en CDS 11.0 de Noviembre 20 de 2018**
- **Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja versión Aprobación IPP Basada en CDS 11.0 de Noviembre 20 de 2018**

Nueva dosificación / Grupo etario

Alprazolam tabletas sublinguales (SL).

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas sublinguales (SL) se basan en un perfil farmacocinético comparativo en sujetos sanos, quienes recibieron alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) y alprazolam tabletas sublinguales. A los pacientes que requerían dosis que no podían ser manejadas con alprazolam tabletas sublinguales se les recomendó usar alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) o la formulación en solución oral.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam deben ser colocadas debajo de la lengua por al menos dos minutos. Se debe permitir que las tabletas se desintegren completamente debajo de la lengua antes de ingerirlas. Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam no deben ser divididas, masticadas o ingeridas.

Alprazolam Solución oral.

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0.75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar el tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

- **Resumen De Advertencias:**

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Puede generar dependencia física y / o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta de las personas dependientes.

- Puede producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, consulte a su médico.”

-

- **Texto Extendido De Advertencias Y Precauciones**

Advertencias especiales y precauciones de utilización.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debe usar en pacientes sin alternativas de tratamiento, limitando la dosis y duración mínima requerida. Se deben vigilar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo aumenta en paciente con riesgo de caída a lo que se adiciona debilidad muscular.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada. Puede haber un riesgo aumentado en pacientes con uso de varias benzodiazepinas. Se han descrito dependencia a dosis terapéuticas y en pacientes sin ningún riesgo adicionado. Es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. El abuso de medicamentos es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados en consecuencia cuando reciben alprazolam. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Ha habido informes de muertes relacionadas con sobredosis cuando el alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más pequeña y se debe informar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del medicamento no usado.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Síntomas de retirada:

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Los síntomas



que pueden presentarse son: cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam. Así como la reaparición de los síntomas aunque más acentuados. Se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Suicidio:

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precaución, con la mínima dosis y tiempo efectivo. En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Reacciones psiquiátrica y paradójica:

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Deben administrarse con precaución extrema en paciente con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurrido varias horas tras la administración del medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

El uso en el embarazo está contraindicado. Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero podría estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado el síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal (disminución de los movimientos fetales, disminución de la frecuencia cardíaca, problemas de succión). Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia.

El uso de alprazolam está contraindicado en madres lactantes. Los niveles de benzodiazepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiazepinas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

El uso de alprazolam puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación. Especialmente al inicio del tratamiento o incremento de dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria, o alguna función que requiere atención y concentración hasta comprobar que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. El efecto sedante se puede potenciar al tomar alprazolam en combinación con alcohol.

3.1.9.12 EFEXOR® XR 37.5 MG CAPSULAS EFEXOR® XR 75 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFEXOR® XR 150 MG. CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312
Radicado : 20191002252 / 20191002254 / 20191002255
Fecha : 08/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada capsula de liberación prolongada contiene 42.43 mg de Venlafaxina clorhidrato, equivalente a 37.5 mg de Venlafaxina base

Cada capsula de liberación prolongada contiene Venlafaxina clorhidrato, equivalente a 75 mg de Venlafaxina base

Cada capsula de liberación prolongada contiene Venlafaxina clorhidrato, equivalente a 150 mg de Venlafaxina base

Forma farmacéutica: Capsulas de liberacion prolongada

Indicaciones:

Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.

Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión

Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

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, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 33.0 09 Octubre del 2018
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja versión IPP basada en CDS versión 33.0 09 Octubre del 2018

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y método de administración

Uso en Niños y Adolescentes

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg; 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	375 mg/día	2 X 150mg cápsulas + 1 X 75mg

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		cápsulas.
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día “No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales”	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Debe mantenerse la menor dosis efectiva.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones o advertencias

Puede desarrollar síndrome serotoninérgico, con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina) Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, con dosis elevadas. Pueden ocurrir convulsiones; puede producir anomalías en la agregación plaquetaria, pudiendo generar sangrado; si se presentan consulte a su médico.

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 33.0 09 Octubre del 2018**
- **Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja versión IPP basada en CDS versión 33.0 09 Octubre del 2018**

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y método de administración

Uso en Niños y Adolescentes

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg; 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	375 mg/día	2 X 150mg cápsulas + 1 X 75mg cápsulas.
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día “No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales”	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Debe mantenerse la menor dosis efectiva.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones o advertencias

Puede desarrollar síndrome serotoninérgico, con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina)

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, con dosis elevadas.

Pueden ocurrir convulsiones; puede producir anomalías en la agregación plaquetaria, pudiendo generar sangrado; si se presentan consulte a su médico.

3.1.9.13 PICOPREP® POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20073040
Radicado : 20181077036
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada sachet con polvo para reconstituir a solución oral contiene 10mg de Picosulfato de sodio, 3.5g de Oxido de magnesio ligero, 12.0g Ácido cítrico anhidro.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Vaciado intestinal previo a exploración radiológica o endoscópica.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto. Insuficiencia. Cardíaca congestiva. Retención gástrica. Ulceración gastrointestinal. Colitis tóxica. Megacolon tóxico. Íleo. Náuseas y vómitos severos. Condiciones quirúrgicas abdominales agudas como apendicitis aguda. Conocimiento o sospecha de obstrucción gastrointestinal o perforación. Deshidratación grave. Rabdomiólisis hipermagnesemia. Enfermedad intestinal inflamatoria activa en pacientes con función renal severamente reducida, la acumulación de magnesio en plasma puede ocurrir. Otra preparación debe ser utilizada en tales casos. Precauciones y advertencias: no se ha probado el beneficio clínicamente relevante del vaciado intestinal previo a una cirugía colorrectal abierta electiva, los productos de vaciado intestinal sólo se deberán administrar antes de la cirugía intestinal si son imprescindibles. Los riesgos del tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados contra los posibles beneficios y necesidades en función de procedimientos quirúrgicos realizados. Se debe tener cuidado en pacientes con reciente cirugía gastro-intestinal, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o enfermedad inflamatoria intestinal. Usar con precaución en pacientes tratados con medicamentos que puedan afectar el equilibrio hidroelectrolítico como por ejemplo, diuréticos, corticosteroides, litio. Picoprep puede modificar la absorción de medicamentos por vía oral y debe utilizarse con precaución por ejemplo, ha habido informes aislados de convulsiones en pacientes tratados con antiepilépticos, con epilepsia controlada previamente. Una ingesta oral insuficiente o excesiva de agua y electrolitos podría crear deficiencias clínicamente significativas, especialmente en pacientes menos aptos. En éste aspecto, los niños, las personas de edad avanzada, debilitados y en pacientes con riesgo de hipopotasemia pueden necesitar atención especial. Acción rápida correctiva se debe tomar para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico y los fluidos en pacientes con signos o síntomas de hiponatremia. El período de la limpieza intestinal no debe exceder de 24 horas ya que periodos más largos de preparación pueden aumentar el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico. Este medicamento contiene 5 mmol (ó 195 mg) de potasio por sobre. Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio. Este medicamento contiene lactosa como un componente del saborizante. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no debe de tomar este medicamento. Picoprep no debe ser utilizado como laxante de rutina.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 3.0 de Febrero del 2018
- Información para prescribir Versión 3.0 de Febrero del 2018

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Método de administración

Vía de administración: Oral

El día anterior al procedimiento hospitalario se recomienda ingerir una dieta baja en residuos. Una dieta de líquidos claros es recomendada en el día del procedimiento. Para evitar la deshidratación es importante seguir la recomendación de ingesta de líquidos junto con la dosis de Picoprep, mientras que los efectos de Picoprep persistan. (Ver sección Posología). Aparte de la ingesta de líquidos junto con el régimen de tratamiento (Picoprep + líquidos adicionales), normalmente, es recomendada la ingesta de líquidos claros.

Los líquidos claros incluyen una variedad de jugo de fruta sin pulpa, bebidas gaseosas, caldos, té, café (sin leche, soya o crema) y agua. No tomar solo agua.

Nuevas precauciones y advertencias

Una ingesta oral insuficiente o excesiva de agua y electrolitos podría crear deficiencias clínicamente significativas, especialmente en pacientes menos aptos. En éste aspecto, los niños, las personas de edad avanzada, debilitados y en pacientes con riesgo de hipopotasemia o hiponatremia pueden necesitar atención especial. Se debe tomar una acción rápida correctiva para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico y los fluidos en pacientes con signos o síntomas de hipopotasemia o hiponatremia. Beber sólo agua para reemplazar las pérdidas de líquido puede llevar a un desequilibrio electrolítico.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos son náuseas, dolor de cabeza y vómitos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastorno del sistema inmunológico		Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastorno del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia e hipopotasemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Epilepsia, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, convulsiones, estado de confusión	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, proctalgia	Vómitos, dolor abdominal, úlceras aftosas ileales	Diarrea, incontinencia fecal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (incluyendo erupción eritematosa y maculopapular, urticaria, prurito, púrpura)	

*Se han notificado casos aislados de úlceras aftosas ileales reversibles

La frecuencia de los efectos adversos están basados en la experiencia post comercialización.

Diarrea e incontinencia fecal son los primeros efectos clínicos de Picoprep. Se han notificado casos aislados post comercialización de diarrea intensa.

Se ha notificado hiponatremia con o sin convulsiones asociadas. En pacientes epilépticos, existen informes aislados de convulsiones/espasmos tonicoclónicas generalizadas sin hiponatremia asociada.

Hay informes aislados de reacción anafiláctica.

Sobredosis

La sobredosis daría lugar a una diarrea profusa. El tratamiento es por lo general una medida de apoyo y corrección del balance electrolítico y fluidos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción



Como purgante, Picoprep aumenta el tránsito gastrointestinal. La absorción de otros medicamentos administrados oralmente (ej: antiepiléptico, contraceptivos, antidiabéticos, antibióticos) puede ser modificada durante el periodo de tratamiento. Medicamentos con una potencial quelación con Magnesio (por ejemplo antibióticos como tetraciclinas y fluoroquinolonas, hierro, digoxina, clorpromazina y penicilamina) deberán tomarse al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de la administración de Picoprep

La eficacia de Picoprep disminuye por los laxantes formadores de masa.

Se debe tener precaución con los pacientes que estén recibiendo medicamentos que pueden asociarse a hipopotasemia (tales como diuréticos o corticosteroides, o medicamentos donde la hipopotasemia es un riesgo particular ej: glucósidos cardiacos). También se advierte de la precaución cuando se usa Picoprep en pacientes con AINES o medicamentos conocidos de producir SIADH ej: antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos y carbamazepina, ya que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de retención acuosa y/o desequilibrio electrolítico.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 3.0 de Febrero del 2018**
- **Información para prescribir Versión 3.0 de Febrero del 2018**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Método de administración

Vía de administración: Oral

El día anterior al procedimiento hospitalario se recomienda ingerir una dieta baja en residuos. Una dieta de líquidos claros es recomendada en el día del procedimiento. Para evitar la deshidratación es importante seguir la recomendación de ingesta de líquidos junto con la dosis de Picoprep, mientras que los efectos de Picoprep persistan. Aparte de la ingesta de líquidos junto

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el régimen de tratamiento (Picoprep + líquidos adicionales), normalmente, es recomendada la ingesta de líquidos claros.

Los líquidos claros incluyen una variedad de jugo de fruta sin pulpa, bebidas gaseosas, caldos, té, café (sin leche, soya o crema) y agua. No tomar solo agua.

Nuevas precauciones y advertencias

Una ingesta oral insuficiente o excesiva de agua y electrolitos podría crear deficiencias clínicamente significativas, especialmente en pacientes menos aptos. En éste aspecto, los niños, las personas de edad avanzada, debilitados y en pacientes con riesgo de hipopotasemia o hiponatremia pueden necesitar atención especial. Se debe tomar una acción rápida correctiva para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico y los fluidos en pacientes con signos o síntomas de hipopotasemia o hiponatremia.

Beber sólo agua para reemplazar las pérdidas de líquido puede llevar a un desequilibrio electrolítico.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos son náuseas, dolor de cabeza y vómitos.

•

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastorno del sistema inmunológico</i>		Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
<i>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</i>		Hiponatremia e hipopotasemia	

•



<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza	Epilepsia, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, convulsiones, estado de confusión	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náusea, proctalgia	Vómitos, dolor abdominal, úlceras aftosas ileales	Diarrea, incontinencia fecal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción (incluyendo erupción eritematosa y maculopapular, urticaria, prurito, púrpura	

•
***Se han notificado casos aislados de úlceras aftosas ileas leves reversibles**

La frecuencia de los efectos adversos están basados en la experiencia post comercialización.

Diarrea e incontinencia fecal son los primeros efectos clínicos de Picoprep. Se han notificado casos aislados post comercialización de diarrea intensa.

Se ha notificado hiponatremia con o sin convulsiones asociadas. En pacientes epilépticos, existen informes aislados de convulsiones/espasmos tonicoclónicas generalizadas sin hiponatremia asociada. Hay informes aislados de reacción anafiláctica.

Sobredosis

La sobredosis daría lugar a una diarrea profusa. El tratamiento es por lo general una medida de apoyo y corrección del balance electrolítico y fluidos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como purgante, Picoprep aumenta el transito gastrointestinal. La absorción de otros medicamentos administrados oralmente (ej: antiepiléptico, contraceptivos, antidiabéticos, antibióticos) puede ser modificada durante el periodo de tratamiento.

Medicamentos con una potencial quelación con Magnesio (por ejemplo antibióticos como tetraciclinas y fluoroquinolonas, hierro, digoxina,



clorpromazina y penicilamina) deberán tomarse al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de la administración de Picoprep

La eficacia de Picoprep disminuye por los laxantes formadores de masa.

Se debe tener precaución con los pacientes que estén recibiendo medicamentos que pueden asociarse a hipopotasemia (tales como diuréticos o corticosteroides, o medicamentos donde la hipopotasemia es un riesgo particular ej: glucósidos cardiacos). También se advierte de la precaución cuando se usa Picoprep en pacientes con AINES o medicamentos conocidos de producir SIADH ej: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos y carbamazepina, ya que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de retención acuosa y/o desequilibrio electrolítico.

La Sala aclara que en cuanto a la solicitud de Modificación de Formulación, la misma debe ser solicitada al Grupo de Registros Sanitarios.

3.1.9.14. EPAMIN® PARENTERICO 50 mg/ml x 5 ml

Expediente : 24335
Radicado : 20181248930
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada ampolla contiene 250mg de Fenitoina Sódica

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los productos para vía parenteral: por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo a-v de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de adams - stokes.

Advertencias y precauciones:

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Embarazo, trastornos hepáticos o hematológicos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 22.0
- Información para prescribir versión 22.0

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Generalidades

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína están formuladas con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL (pediátrica) y 125 mg/5 mL) y en fenitoína tabletas. Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Pudiesen ser necesarias las determinaciones de niveles séricos, para lograr ajustes de dosificación óptimos.

El control óptimo, sin síntomas clínicos de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La fenitoína parenteral se puede administrar como una inyección en bolo intravenoso (IV) lento o mediante una infusión IV.

La rápida infusión puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos.

Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con el uso de fenitoína intravenosa, la fenitoína oral debe ser usada siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina normal. La fenitoína parenteral no se debe añadir a dextrosa o a soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína intravenosa debe administrarse directamente en una vena central o periférica grande mediante un catéter de calibre grande. Antes de la administración, deberá someterse a prueba la permeabilidad del catéter IV con un lavado de solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral deberá realizarse un lavado con solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a alcalinidad de la solución

Administración en Bolo

Un bolo parenteral de fenitoína debe ser inyectado lentamente, sin exceder 50 mg/min en los adultos, usando una vena grande y una aguja de calibre grande o un catéter intravenoso. Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión

Para administrarla por infusión, la fenitoína parenteral se debe diluir en 50-100 mL de solución salina normal, de forma que la concentración final de fenitoína en la solución no exceda 10 mg/mL. La administración se debe iniciar inmediatamente después de preparar la mezcla y se debe completar en el lapso de una hora (la mezcla para infusión no se debe refrigerar). Se debería usar un filtro en-línea (0,22-0,50 micrones). Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis no debe exceder 50 mg/minuto, intravenosamente en los adultos, y no debe exceder 1 - 3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños o 50 mg/minuto, el que sea más lento. Existe un margen relativamente pequeño entre las dosis del efecto terapéutico completo y las dosis mínimas tóxicas de este fármaco (Véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Generales).

En las ocasiones que se pudiese requerir la administración intramuscular (por ej. en el postoperatorio de pacientes comatosos), se debe administrar una dosis intramuscular suficiente para mantener el nivel sérico dentro del rango terapéutico. Cuando se reasuma la dosificación oral después del uso IM, la dosis oral se debe ajustar para compensar la absorción IM lenta y continua, para así evitar síntomas de toxicidad. Para evitar la acumulación del fármaco debida a la absorción desde depósitos musculares, se recomienda que durante la primera semana de regreso a la fenitoína oral, se disminuya la dosis a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis IM).

Status Epiléptico y crisis tónico clónica.

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La absorción de la fenitoína en los neonatos y niños, podría ser poco confiable después de la administración oral. Una dosis de carga intravenosa de 15-20 mg/kg de fenitoína, usualmente producirá concentraciones séricas dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco se debe inyectar lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/minuto, y no exceder la dosis de 50mg por minuto, la velocidad que sea más lenta.

Es esencial el monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión sanguínea. El paciente debe ser observado para identificar signos de depresión respiratoria. Se recomienda la determinación de los niveles séricos de fenitoína, cuando se use la fenitoína para manejar un status epiléptico, así como el establecimiento subsiguiente de la dosis de mantenimiento.

Otras medidas incluirían la administración concomitante de una benzodiazepina intravenosa, como el diazepam, o de un barbitúrico intravenoso de acción corta, que

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se requieren para un control más rápido de las convulsiones, en virtud de la lenta velocidad de administración requerida por la fenitoína.

Si la administración de la fenitoína parenteral no elimina las convulsiones, se debería considerar el uso de otros agentes anticonvulsivantes, barbitúricos, anestesia general u otras medidas apropiadas.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del status epiléptico, ya que el alcance de concentraciones picos podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizada, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

Neurocirugía

Dosis profiláctica - 100 a 200 mg (2 a 4 mL) intramuscularmente, con intervalos de aproximadamente 4 horas durante la cirugía y continuándola durante el período postoperatorio. Cuando se requiera la administración intramuscular en un paciente previamente estabilizado por vía oral, es necesario realizar ajustes compensatorios de la dosis, para mantener los niveles séricos terapéuticos. Cuando se use la vía intramuscular, el fármaco se debe administrar en inyección intramuscular profunda. Para mantener dichos niveles, se requiere una dosis intramuscular que sea 50% mayor que la dosis oral que se estaba usando. Cuando el paciente retorne a la administración oral, la dosis debe ser disminuida en un 50% de la dosis oral original durante una semana, para prevenir niveles séricos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios del tejido intramuscular.

Si el paciente requiriese más de una semana de fenitoína IM, se deberían explorar otras vías de administración, como sería la intubación gástrica. Para períodos de tiempo menores de una semana, el paciente que viene de recibir administración IM debe recibir ahora la mitad de la dosis oral original, durante el mismo período de tiempo durante el cual recibió la fenitoína IM. El monitoreo de los niveles séricos, ayudará a prevenir una caída por debajo del rango subterapéutico. Las determinaciones de los niveles séricos son especialmente útiles, cuando se sospechen posibles interacciones de fármacos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos la depuración de fenitoína se disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menos frecuentes

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento).en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben monitorizarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas a cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efecto Cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.-Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitios de inyección.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos .

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron mortales o amenazaron a la vida. Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como Pustulosis exantemata aguda generalizada (PEAG) (ver Sección 4.8 Efectos Indeseables- Sistema Dermatológico), Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – HSS/DRESS) y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Angioedema.

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



facial, perioral o de las vías respiratorias superiores (ver sección 4.8. Reacciones adversas - inmunológico).

Sistema Hematopoyético

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS (Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – HSS/DRESS). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de los convulsiones.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles de glucosa.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformación congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el presente concepto puesto que se encuentra pendiente el radicado 20181192791.

3.1.9.15. EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2017026881 / 2017107804 / 20181192791
Fecha : 20/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la fenitoína o sus ingredientes inactivos u otras hidantoinas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018034768 con el fin de revocarla en el sentido de:

- Eliminar el nuevo texto de contraindicaciones y posología actualizado por el INVIMA teniendo en cuenta que dentro del trámite 201706881 no solicito a su despacho la actualización de la información de contraindicaciones ni posología; que el interesado dentro de la respuesta al Auto No. 2017107804 presento justificación para la no inclusión de la nueva información relacionada a la dosis de inicio para la indicación de estado epiléptico.
- Eliminar la inclusión de la posología para pacientes con arritmia, por cuanto esta no es procedente teniendo en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra indicado para esta patología.

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

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. REBTYK

Expediente : 20112176
Radicado : 20181262343
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada frasco ampola contiene 3.5 mg de Bortezomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Terapia combinada para el tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes con recidiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Pacientes con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericardial

Precauciones y advertencias: hable con su médico antes de usar bortezomib si tiene alguna de las condiciones a continuación:

- Valores bajos de glóbulos rojos o blancos.
- Problemas de sangrado y/o números bajos de plaquetas en su sangre.
- Diarrea, estreñimiento, náusea o vómito.
- Desmayo, mareo o aturdimiento en el pasado.
- Problemas de riñón.
- Deterioro hepático moderado a severo (es decir, problemas de hígado).
- Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en algún momento en el pasado.
- Problemas con el corazón o con la presión sanguínea.
- Falta de aliento o tos.

Usted tendrá que hacer pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con bortezomib, para verificar periódicamente sus conteos de células sanguíneas. Suspender la lactancia e incluir la recomendación de anticoncepción durante y hasta 3 meses después del tratamiento en hombres y mujeres.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar la adición de una nueva vía de administración para el producto de la referencia.

Nueva vía de administración: IV y Subcutánea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar la seguridad del preparado de acuerdo a su propia formulación por la vía subcutánea.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. ANEMIDOX® SUSPENSIÓN

Expediente : 19941982
Radicado : 20181077449 / 20181230468
Fecha : 08/11/2018
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene 3 g de Hierro Bisglicina Quelato equivalente a 600 mg de Hierro Elemental

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico. Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009698 emitido mediante Acta No. 20 de 2018, numeral 3.1.11.1 con el fin de continuar con la aprobación del cambio en la condición de venta.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como se tiene en el Registro Sanitario: "Venta con Fórmula Facultativa"
Como se solicita: "Venta Libre"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 20 de 2018., numeral 3.1.11.1., puesto que considera que el diagnóstico de deficiencia de hierro requiere evaluación médica debido a que las causas pueden ser múltiples y el tratamiento de la causa varía. Se debe mantener con fórmula médica.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. DIETAS ALIMENTOS DE PROPOSITO MEDICO ESPECIAL

Fecha: 16/01/2019
Interesado: Ministerio de Salud y Protección Social

El Ministerio de Salud y Protección Social consulta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre la pertinencia de mantener en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) las "Dietas" teniendo en cuenta que se disponen de criterios técnicos para obtener registro sanitario como alimentos de propósito medico especial, APME

CONCEPTO: Revisado el estado actual de la normatividad vigente y de los criterios técnicos con que se incluyeron las "Dietas" en el LMVND, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) recomienda:

Retirar del listado de medicamentos vitales no disponibles los siguientes productos:

PRODUCTO/ PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA
DIETA BAJA EN GALACTOSA	Polvo para reconstituir a solución oral
DIETA LIBRE DE AMINOÁCIDOS NO ESENCIALES	Polvo para reconstituir a solución oral

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PRODUCTO/ PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA
DIETA LIBRE DE AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS	Polvo para reconstituir a solución oral
DIETA LIBRE DE FENILALANINA	Polvo para reconstituir a solución oral
DIETA LIBRE DE FENILALANINA Y TIROXINA	Polvo para reconstituir a solución oral
DIETA LIBRE DE GLICINA	Polvo para reconstituir a solución oral

Fuente LMVND

Por las siguientes razones:

- 1. Algunos de los productos relacionados, a la fecha cuentan con registro sanitario como Alimento de propósito medico especial APME**
- 2. Como APME actualmente existen Criterios técnicos para la presentación de solicitudes, para la obtención de registro sanitario garantizando el mecanismo de acceso a este tipo de productos.**
- 3. La sala conjunta de medicamentos y productos biológicos y de alimentos y bebidas alcohólicas en acta no. 03 del 26 de julio de 2012 estipulo: “El caso de que algunos alimentos “especializados” o “de carácter especial” se empleen para ciertos pacientes que padecen algunas enfermedades o patologías (permanentes o transitorias) y que por esta razón tengan que ser recomendadas por el médico como parte integral del manejo de los pacientes, no le quita su carácter de alimentos, y no los convierte automáticamente en medicamentos”**

3.1.12.2. BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado: 20191026582

Fecha: 14/02/2019

Interesado: Silcov S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora, retirar del listado de medicamentos vitales no disponibles el medicamento *Bacillus Calmette guerin (BCG)* polvo liofilizado para reconstituir a suspensión, teniendo en cuenta lo referido en el oficio radicado con el numero 20191026582

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) precisa:

1. La información de la alerta de desabastecimiento del medicamento *BACILLUS Calmette guerin (BCG)*, se fundamenta en:
 - Los comunicados emitidos por el importador Silcov S.A.S a los usuarios (comunidad médica) desde septiembre de 2018 donde se informan demoras en la importación y que se reafirma en mismo tipo de comunicado el 10 de diciembre de 2018 y advierte de al menos 40 días hábiles para solucionarlo.
 - En la recepción de reportes de desabastecimiento por parte tanto del Ministerio de Salud y Protección Social como de un operador logístico.
2. Para la fecha de inclusión como medicamento vital no disponible existia la información del importador de un stock insuficiente para iniciar tratamiento a cualquier paciente
3. Revisada la información del expediente del producto de la referencia, el Invima evidencia que el riesgo de desabastecimiento no se ha solucionado, razón por la que esta sala ratifica la inclusión temporal en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles

3.1.12.3. OXITOCINA ACETATO EQUIVALENTE A OXITOCINA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 UI /1 mL

Fecha : 26/03/2019

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora actualiza la información sobre el estado de la disponibilidad de la Oxitocina x 10 UI/1mL identificando la necesidad de mantener en forma preventiva este medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND)

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) sobre el estado de disponibilidad de la Oxitocina x 10 UI/1mL, se considera pertinente mantener este medicamento durante el segundo trimestre de este año como medida preventiva del desabastecimiento y continuar con el monitoreo en el país. Por lo tanto se amplía el plazo del concepto del Acta No. 33 de 2018 SEM.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1 ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ácido Zoledrónico en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

4mg

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstitución a solución inyectable

Indicaciones:

El ácido zoledrónico está indicado para el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumores malignos.

Mieloma múltiple

Metástasis ósea de tumores sólidos (incluyendo próstata, mama, pulmón, riñón y otros tumores sólidos), en conjunto con terapia antineoplásica estándar.

Contraindicaciones:

Ácido zoledrónico está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a ácido zoledrónico o a otros bifosfonatos, o cualquiera de los excipientes en las formulaciones de ácido zoledrónico, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Generales: antes de administrar ácido zoledrónico debe comprobarse que todos los pacientes (incluidos los que padecen disfunción renal leve a moderada), estén suficientemente hidratados. Debe evitarse la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca. Después de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico deben vigilarse de cerca la creatinina sérica y los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia (concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina, así como de fosfato y magnesio).

Si se observa hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría ser necesario administrar suplementos durante un periodo breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal.

Tampoco debe administrarse junto con otros bisfosfonatos, ya que no se conocen los efectos conjuntos de estos fármacos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del ácido zoledrónico en pacientes pediátricos. Aunque no se ha observado en ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se han notificado casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos alérgicos al ácido acetilsalicílico que estaban recibiendo bisfosfonatos. Disfunción renal disfunción hepática osteonecrosis de la mandíbula fracturas atípicas del fémur dolor osteomuscular.

Dolor musculo esquelético:

Se ha presentado dolor grave y ocasionalmente incapacitante en pacientes que reciben bifosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. El tiempo de inicio, varía desde un día hasta varios meses después de iniciar el tratamiento. Debe suspenderse la medicación si las manifestaciones son graves. La mayoría de los pacientes presentaron alivio de los síntomas después de la interrupción del tratamiento y en un subgrupo, estos síntomas recurrieron cuando se reinició el tratamiento.

Fracturas atípicas de fémur:

Las fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisiarias de fémur se han reportado en pacientes que reciben terapia con bifosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Estas fracturas pueden ocurrir a lo largo del hueso del fémur, además que suelen ser bilaterales y se caracterizan por dolor inguinal o en el muslo con hallazgos radiográficos característicos de fracturas por estrés. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en pacientes con sospecha de fractura de fémur atípica, basándose en la evaluación del riesgo/beneficio individual. Los pacientes deben ser informados para que consulten, si presentan dolor en muslo, cadera o ingle.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Osteonecrosis de la mandíbula:

Se han reportado casos en pacientes tratados con bifosfonatos. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Tenían signos de infección local, incluyendo osteomielitis. La clínica incluye dolor mandibular, odontalgia, exposición ósea, pudiendo ser crónico. Puede ser resistente a tratamiento y en casos graves ocasionar desfiguración.

La experiencia post comercialización y la literatura sugieren mayor frecuencia de Osteonecrosis de mandíbula según el tipo de tumor (cáncer avanzado de mama, mieloma múltiple) y estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, trauma local incluyendo la mala adaptación de prótesis dentales). Los pacientes deben mantener una buena higiene oral y deben acudir a valoración odontológica ante cualquier síntoma desarrollado.

Insuficiencia renal:

Debe evaluarse apropiadamente a los pacientes con Hipercalcemia inducida por tumores y con evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con ácido zoledrónico supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2–3 meses.

El ácido zoledrónico se ha asociado con cuadros de disfunción renal. Los factores que pueden incrementar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos.

Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el sistema óseo, también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de ácido zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del ácido zoledrónico sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con Hipercalcemia inducida por tumores y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

Los datos clínicos disponibles en pacientes con falla hepática severa son limitados, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones específicas en esta población.

Embarazo y lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. El ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. El ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tanto, se debe tener precaución con el uso de Ácido zoledrónico en la conducción y utilización de máquinas.

Reacciones adversas:

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): Alteración grave del riñón (normalmente su médico lo establecerá con un análisis de sangre específico), Nivel bajo de calcio en la sangre; **Poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas, Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardiaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.

Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): A consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca; secundaria a hipocalcemia), Una alteración de la función del riñón denominada síndrome de Fanconi (normalmente la detectará su médico mediante un análisis de orina).

Muy raras (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia), Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído, También se han observado de forma rara casos de osteonecrosis en otros huesos a parte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con Ácido Zoledrónico o después de interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible de cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): Dolor de cabeza y cuadro clínico similar a la gripe que se manifiesta con fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto periodo de tiempo (un par de horas o días), Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito, conjuntivitis, Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): Reacciones de hipersensibilidad, Tensión arterial baja, Dolor en el pecho, Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor, Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas, nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria, adormecimiento, visión borrosa, lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.

Interacciones:

Estudios clínicos in vitro han demostrado que el 22±11% del ácido zoledrónico está unido a las proteínas plasmáticas y en otros estudios también in vitro se observó que no inhibe enzimas microsomales del citocromo P450. No se han realizado estudios in vivo de interacciones con otros fármacos, pero se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucosidos, dado que ambos agentes ejercen una acción aditiva dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos prolongados, además debe prestarse atención a que no se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

Administrado con ácido zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente, no se observaron interacciones clínicas evidentes. Debe tenerse especial precaución en el uso junto con diuréticos a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Se recomienda tener precaución al administrar ácido zoledrónico de manera conjunta con medicamentos antiangiogénicos, ya que se ha

Acta No. 08 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado un aumento de la incidencia de ONM (Osteonecrosis Mandibular). Incluir el riesgo disfunción renal con el uso concomitante de Talidomida.

Dosificación y grupo etario:

Posología

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso

La dosis recomendada en los pacientes adultos y ancianos es una infusión de 4 mg administrada cada 3 o 4 semanas.

Las pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

La dosis recomendada de ácido zoledrónico en los pacientes adultos y ancianos es una infusión única de 4 mg. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

Tratamiento de pacientes con disfunción renal

Pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

En los pacientes adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) que, además, padecen una disfunción renal grave, el tratamiento con ácido zoledrónico sólo se tomará en consideración después de sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. No se han incluido pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l o > 4,5 mg/dl en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HEM y creatinina sérica inferior a 400 µmol/l o <4,5 mg/dl.

Otros pacientes

A la hora de iniciar un tratamiento con Ácido Zoledrónico, se debe determinar la concentración sérica de creatinina y su depuración (CLcr). La CLcr se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de ácido zoledrónico a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, padezcan una

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disfunción renal grave, definida en esta población por una CLcr < 30 ml/min. No se admitieron pacientes con cifras de creatinina sérica $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en los ensayos clínicos con ácido zoledrónico.

En todos los pacientes, salvo los pacientes con HEM que presentan una disfunción renal leve o moderada antes del inicio del tratamiento, definida en esta población por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomiendan las dosis de Ácido Zoledrónico:

Tabla 1

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Dosis recomendada de Ácido Zoledrónico
>60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado suponiendo un AUC ideal de 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Cabe esperar que en los pacientes con disfunción renal las dosis reducidas permitan alcanzar el mismo AUC que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento, se determinará la concentración sérica de creatinina antes de administrar cada dosis de ácido Zoledrónico y se suspenderá el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- En los pacientes con cifras normales de creatinina sérica al inicio (<1,4 mg/dl), un aumento $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$.
- En los pacientes con cifras anómalas de creatinina sérica al inicio (>1,4 mg/dl), un aumento $\geq 1,0 \text{ mg/dl}$.

Modo de administración

El ácido zoledrónico, sólo debe ser administrado por un profesional sanitario experimentado en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Ácido Zoledrónico no debe mezclarse con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer (solución de lactato sódico compuesta), y debe administrarse como



una solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos durante por lo menos 15 minutos.

Se debe mantener a los pacientes en un estado de suficiente hidratación antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

Preparación de dosis reducidas de Ácido Zoledrónico

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, definida por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomienda administrar dosis reducidas de ácido zoledrónico, salvo en los pacientes con HEM.

Para preparar las dosis reducidas de ácido zoledrónico (a partir del polvo de 4 mg o del concentrado de 4 mg/5 ml), extraiga el volumen adecuado de solución reconstituida (de 4 mg/5 ml) o de concentrado, según la dosis que se necesite:

4,4 ml para una dosis de 3,5 mg

4,1 ml para una dosis de 3,3 mg

3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

Para más información sobre la reconstitución y dilución de Ácido Zoledrónico. La cantidad extraída de solución reconstituida o de concentrado debe diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. La dosis debe administrarse como una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos.

Para preparar las dosis reducidas de Ácido Zoledrónico en solución de infusión de 4 mg/100 ml, retire el volumen correspondiente de solución de ácido zoledrónico que se indica a continuación y sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

Tabla 2

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Retire el volumen siguiente de solución de Ácido Zoledrónico (ml)	Sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v (ml)	Dosis ajustada de ácido zoledrónico (mg/100 ml)
50 - 60	12,0	12,0	3,5

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Retire el volumen siguiente de solución de Ácido Zoledrónico (ml)	Sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v (ml)	Dosis ajustada de ácido zoledrónico (mg/100 ml)
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

Vía de administración:
Intravenosa.

Condición de venta:
Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica

3.1.13.2 CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clorhidrato de epirubicina en la siguiente concentración y forma farmacéutica.

Concentración:

Cada vial (frasco ampolla) con 25 mL de solución inyectable contiene clorhidrato de epirubicina 50 mg.

Forma farmacéutica:

- Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

En el tratamiento de leucemias agudas, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes u otras antraciclinas o antracenediones.**
- **Lactancia.**
- **Mielosupresión persistente.**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca insuficiencia cardíaca.**
- **Infarto de miocardio reciente.**
- **Arritmia severa.**
- **Tratamientos previos con epirubicina y / u otras antraciclinas o antracenediones a la dosis máxima acumulada.**
- **Pacientes con infecciones sistémicas agudas.**
- **Angina inestable.**

Advertencias y precauciones:

General

Epirubicina deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la terapia con medicamentos citotóxicos. Se debe contar con instalaciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas para la supervisión del tratamiento y de las posibles complicaciones debidas a la mielosupresión, en especial después del tratamiento con dosis altas de epirubicina.

Los pacientes deberán recuperarse de la toxicidad aguda producida por tratamientos citotóxicos previos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con epirubicina.

El tratamiento a dosis altas (por ejemplo = 90 mg/m² cada 3 ó 4 semanas) puede provocar efectos adversos similares a los que se presentan a dosis estándar (< 90 mg/m² cada 3 ó 4 semanas) aunque la gravedad de la neutropenia y la estomatitis/mucositis, puede ser mayor. Los pacientes que reciben tratamiento con dosis altas de epirubicina habrán de ser monitorizados debido a las posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión profunda.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos en la función cardiaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). La cardiotoxicidad precoz de la epirubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. Se han notificado casos de taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y bradicardia, así como bloqueos atrioventriculares y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo de una cardiotoxicidad tardía, raramente son de relevancia clínica y, generalmente, son transitorios, reversibles y no requieren la interrupción del tratamiento con epirubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). La cardiotoxicidad retardada se desarrolla de forma tardía en el curso de la terapia con epirubicina o en los 2-3 meses siguientes a la finalización del tratamiento, aunque se han notificado efectos más tardíos (desde varios meses hasta años después de la finalización del tratamiento). La miocardiopatía tardía se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, edema postural, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La ICC potencialmente mortal, es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de las dosis acumulativas.

El riesgo de desarrollar ICC aumenta considerablemente cuando las dosis acumulativas totales de epirubicina superan los 900 mg/m²; debe actuarse con la máxima precaución cuando se supere esta dosis.

Deberá evaluarse la función cardiaca antes de que los pacientes reciban tratamiento con epirubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento, para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardiaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo inmediatamente la administración de epirubicina ante la aparición del primer signo de alteración de la función cardiaca. El método cuantitativo apropiado

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para evaluar repetidamente la función cardiaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardiaca previo al tratamiento mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren dosis altas acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Debido al riesgo de cardiomiopatía, no se debe exceder una dosis acumulativa de 900 mg/m² a no ser que se proceda con extremada precaución.

Los factores de riesgo de toxicidad cardiaca, incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracenodionas, uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardiaca u otros medicamentos cardiotóxicos (por ejemplo trastuzumab) con un aumento del riesgo en pacientes de edad avanzada.

Se han observado casos de insuficiencia cardiaca (clase II-IV según la Escala de la New York Heart Association (NYHA)) en pacientes tratados con trastuzumab solo o en combinación con antraciclinas como la epirubicina. Pueden ser casos de moderados a graves y se han asociado con muerte.

Actualmente no deben usarse trastuzumab y antraciclinas, como la epirubicina, en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados con monitorización de la función cardiaca. Tienen también riesgo de cardiotoxicidad los pacientes tratados con trastuzumab que hayan sido tratados previamente con antraciclinas, aunque el riesgo es menor que con el uso concomitante de trastuzumab y antraciclinas.

Dado que la vida media de trastuzumab es aproximadamente de 4-5 semanas (de 28 a 38 días), trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta un máximo de 20-27 semanas tras la finalización del tratamiento. Pacientes tratados con antraciclinas como la epirubicina después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab, pueden tener un mayor riesgo de cardiotoxicidad.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si fuera posible, se deberá evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 27 semanas después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab. En caso de usar antraciclinas como la epirubicina, deberá monitorizarse cuidadosamente la función cardiaca del paciente.

Si se desarrollan síntomas de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con trastuzumab tras el tratamiento de epirubicina, éstos deberán ser tratados con los medicamentos habituales para este propósito.

Se realizará un seguimiento especialmente cuidadoso de la función cardiaca en pacientes que reciban dosis altas acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por epirubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardiaco.

Es probable que la toxicidad de epirubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, epirubicina puede causar mielosupresión. El perfil hematológico debe controlarse antes y durante cada ciclo de tratamiento con epirubicina incluyendo recuentos sanguíneos de hemáties, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

La leucopenia dosis-dependiente y reversible y/o la granulocitopenia (neutropenia), son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica de epirubicina y es la toxicidad aguda dosis-limitante más común para este medicamento. La leucopenia y neutropenia son más graves a dosis altas, alcanzando el máximo entre los días 10 y 14 tras la administración del medicamento; este hecho generalmente es transitorio y se recuperan los valores normales, en la mayoría de los casos, aproximadamente el día 21. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas incluyendo epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales medicamentos son administrados en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con medicamentos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

Efectos gastrointestinales

Epirubicina es emetógena. Generalmente aparece mucositis/estomatitis de manera temprana, tras la administración del medicamento que, si es grave, puede progresar a ulceraciones de la mucosa en algunos días. La mayoría de los pacientes se recuperan de este efecto adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Efectos en la función hepática

La principal vía de eliminación de epirubicina es el sistema hepatobiliar. Los niveles de bilirrubina sérica total y de aspartato transaminasa (AST) deberán ser valorados antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo. Los pacientes que tengan alguno de estos dos parámetros elevados, pueden experimentar una disminución en el aclaramiento del medicamento, junto con un aumento de la toxicidad global. Se recomienda administrar dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

Efectos en la función renal

La creatinina sérica deberá ser valorada antes y durante la terapia. El ajuste de dosis será necesario en pacientes cuyos valores de creatinina sérica sean superiores a 5 mg/100 ml.

Efectos en el lugar de inyección

La inyección en un vaso pequeño o las inyecciones repetidas en la misma vena, pueden causar fleboesclerosis. Siguiendo el procedimiento de administración recomendado se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Extravasación

La extravasación de epirubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares graves (formación de vesículas y celulitis grave) y necrosis. En caso de que los signos y síntomas de la extravasación ocurran durante la administración intravenosa de epirubicina, la perfusión del medicamento deberá detenerse inmediatamente. Los efectos adversos de la extravasación de las antraciclinas pueden prevenirse o reducirse con el uso inmediato de un tratamiento específico, por ejemplo dexrazoxano (consultar la ficha técnica del medicamento para más información sobre el uso). El dolor local puede mejorarse enfriando la zona y manteniéndola fría, usando ácido hialurónico y dimetil sulfóxido (DMSO). Se habrá de hacer un seguimiento cuidadoso a los pacientes en el periodo posterior, ya que la necrosis puede aparecer algunas semanas después. Si se produjera extravasación, se habrá de consultar a un cirujano plástico con el fin de valorar el adecuado tratamiento de la zona.

Otros efectos

Al igual que otros agentes citotóxicos, se han notificado casos de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos mortal) durante el uso de epirubicina.

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros agentes citotóxicos, Epirubicina puede inducir hiperuricemia como resultado del elevado catabolismo de las bases púricas que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas producida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles en sangre de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina, tras el tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo epirubicina, puede provocar infecciones graves o fatales. En pacientes en

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con epirubicina, deben evitarse administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Sistema reproductor

Epirubicina puede ser genotóxico. Tanto los pacientes varones como las mujeres que reciban tratamiento con epirubicina deben usar métodos anticonceptivos adecuados. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

Embarazo

Datos experimentales en animales sugieren que la epirubicina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Si una mujer recibe epirubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el medicamento, se le debe advertir del potencial riesgo para el feto y considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

No existen estudios en mujeres embarazadas. Este medicamento sólo debe administrarse durante el embarazo, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la epirubicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos, incluyendo otras antraciclinas, se excretan en la leche humana y dadas las potenciales reacciones adversas graves que epirubicina puede producir en niños lactantes, las madres deberán interrumpir la lactancia antes de usar este medicamento.

Fertilidad

Epirubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los varones que estén en tratamiento con epirubicina deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y si fuera necesario buscar consejo médico acerca de la conservación del semen, ya que epirubicina puede producir infertilidad irreversible.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Epirubicina puede causar amenorrea o menopausia prematura en mujeres premenopáusicas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de epirubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Epirubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos, los cuales pueden producir una alteración temporal de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Dosificación y grupo etario:

Cuando se usa clorhidrato de epirubicina como agente único, la dosis recomendada en adultos es de 60 a 90 mg/m² de área corporal. El clorhidrato de epirubicina se debe inyectar por vía intravenosa durante 3-5 minutos. La dosis se debe repetir a intervalos de 21 días, dependiendo del estado hematomedular del paciente.

Si aparecen signos de toxicidad, como neutropenia grave / fiebre neutropénica y trombocitopenia (que podrían persistir en el día 21), puede ser necesario modificar la dosis o posponer la dosis posterior.

Alta dosis

El clorhidrato de epirubicina a dosis altas puede ser usado para el tratamiento del cáncer de pulmón como agente único de acuerdo con los siguientes regímenes:

- **Cáncer de pulmón de células pequeñas (sin tratamiento previo): 120 mg/m² día 1, cada 3 semanas.**

Para el tratamiento con dosis altas, el clorhidrato de epirubicina se puede administrar como un bolo intravenoso durante 3-5 minutos o como una infusión de hasta 30 minutos de duración.

Ajuste de la dosis

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina: 1,2-3 mg/100 ml o AST entre 2 a 4 veces el límite superior normal) requieren una reducción de la dosis del 50%, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativa (bilirrubina > 3 mg/100 ml o AST > 4 veces el límite superior normal) necesitan una reducción de la dosis del 75%.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con epirubicina.

Insuficiencia renal

En vista de la pequeña cantidad de principio activo que se excreta por vía renal, la insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de dosis. Aunque se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda reducir las dosis de inicio en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 5 mg/100 ml).

Población pediátrica

No existen datos sobre la eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

Población de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada se han empleado dosis de inicio y regímenes posológicos estándar.

Otras poblaciones especiales

Se recomiendan dosis menores (60-75 mg/m² para el tratamiento convencional y de 105-120 mg/m² para pautas de dosis altas) o mayor intervalo de tiempo entre los ciclos para pacientes con insuficiencia funcional de médula ósea debida a una quimioterapia o radioterapia previas o en casos de infiltración neoplásica de la médula ósea.

Vía de administración:

Intravenosa

Interacciones:

Epirubicina se utiliza principalmente en combinación con otros agentes citotóxicos. Pueden aparecer toxicidades aditivas que producen fundamentalmente efectos sobre médula ósea/hematológicos y gastrointestinales. Se debe monitorizar la función cardiaca de los pacientes en tratamiento con epirubicina en combinación con otros quimioterápicos con potencial cardiotóxico (por ejemplo, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos,

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cisplatino), así como cuando se administre epirubicina en combinación con otros agentes cardioactivos (por ej: bloqueantes de los canales de calcio).

Epirubicina se metaboliza en su mayoría en el hígado. Por ello, cambios en la función hepática inducidos por los tratamientos concomitantes pueden afectar al metabolismo de epirubicina, a su farmacocinética, a su eficacia terapéutica y/o a su toxicidad.

Las antraciclinas, incluyendo epirubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que se realice un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca del paciente. En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media notificada de trastuzumab es de aproximadamente de 28 a 38 días y puede permanecer en sangre hasta 27 semanas. Por ello cuando sea posible, no se deberían administrar antraciclinas hasta pasadas 27 semanas de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar estrechamente la función cardíaca del paciente.

En pacientes en tratamiento con epirubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Cimetidina incrementa el área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% por lo que deberá interrumpirse su administración durante el tratamiento con epirubicina.

Paclitaxel administrado antes que epirubicina puede originar un aumento en las concentraciones plasmáticas de epirubicina y sus metabolitos, no siendo estos últimos sin embargo, ni tóxicos ni activos. La administración de paclitaxel o docetaxel no afecta a la farmacocinética de epirubicina cuando ésta se administra antes que el taxano. Esta combinación puede utilizarse cuando se administran escalonadamente estos medicamentos. La perfusión de epirubicina y paclitaxel debe realizarse con al menos 24 horas de intervalo entre los dos medicamentos.

Un estudio demostró que cuando se administra docetaxel inmediatamente después de epirubicina, pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de epirubicina.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dexverapamilo puede alterar la farmacocinética de epirubicina y puede provocar un aumento de los efectos mielosupresores del medicamento.

La quinina puede acelerar la distribución de epirubicina desde la sangre a los tejidos y puede tener efecto en la disminución de glóbulos rojos producida por epirubicina.

La administración concomitante con interferón-a2b puede producir una reducción en la semivida de eliminación terminal y en el aclaramiento total de epirubicina.

Se debe considerar la posibilidad de que aparezca una alteración marcada de la hematopoyesis cuando los pacientes hayan recibido tratamiento previo con medicamentos que alteren la médula ósea (por ejemplo agentes citostáticos, sulfonamida, cloranfenicol, difenilhidantoina, derivados de amidopirina y agentes antiretrovirales).

Puede ocurrir un aumento de la mielosupresión, en pacientes tratados con antraciclinas y dexrazonano en combinación.

Reacciones adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con epirubicina, con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (? 1/10)

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

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

Raras (= 1/10.000 a < 1/1.000)

Muy raras (< 1/10.000)

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

Más del 10% de los pacientes tratados pueden desarrollar reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión, reacciones adversas gastrointestinales, anorexia, alopecia e infección.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Frecuencia no conocida	Shock séptico, sepsis, neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión (leucopenia, granulocitopenia y neutropenia, anemia y neutropenia febril)
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	Frecuencia no conocida	Hemorragia e hipoxia tisular como resultado de la mielosupresión
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, deshidratación
	Raras	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareos
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Conjuntivitis, queratitis
Trastornos cardiacos	Raras	Insuficiencia cardiaca congestiva (disnea, edema, hepatomegalia, ascitis, edema pulmonar, derrame pleural, ritmo de galope), cardiotoxicidad (anomalías en el electrocardiograma, arritmias, miocardiopatía), taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
	Poco frecuentes	Flebitis, tromboflebitis
	Frecuencia no conocida	Shock, tromboembolismo incluyendo embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Mucositis, esofagitis, estomatitis, vómitos, diarrea, náuseas
	Frecuencia no conocida	Erosión de la mucosa oral, ulceración bucal, dolor oral, sensación de quemazón en la mucosa, hemorragia bucal y pigmentación bucal

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia
	Raras	Urticaria
	Frecuencia no conocida	Toxicidad local, rash, picor, cambios en la piel, eritema, rubefacción, hiperpigmentación de la piel y de las uñas, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de la radiación)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Coloración rojiza de la orina durante 1 ó 2 días tras la administración del medicamento
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Amenorrea, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de perfusión
	Raras	Malestar, astenia, fiebre, escalofríos
	Frecuencia no conocida	Fleboesclerosis, dolor local, celulitis grave, necrosis tisular tras una inyección paravenosa accidental
Exploraciones complementarias	Raras	Cambios en los niveles de transaminasas
	Frecuencia no conocida	Disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Se han observado casos de cistitis química, algunas veces hemorrágica, tras la administración intravesical

Condición de venta: Con formula facultativa

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.3 CLOTRIMAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Clotrimazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica.

Concentración:

Cada 100 gr de polvo contienen 1 gr de Clotrimazol.

Forma farmacéutica:

Polvo

Indicaciones:

Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales causadas por dermatofitos, hongos, y levaduras sensibles, tales como:

-Infecciones por dermatofitos: *Tinea pedis*, *tinea manuum*, *tinea cruris*, *tinea corporis*

-*Pityriasis versicolor*

Clotrimazol en polvo está indicado como tratamiento coadyuvante en la terapia con crema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Clotrimazol o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

El clotrimazol es solamente para uso externo. Evitar el contacto con mucosas y ojos, ya que produciría irritación. Si accidentalmente hay contacto del producto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar a un oftalmólogo si fuese necesario.

Clotrimazol no es para el consumo oral, su uso es exclusivamente tópico externo.

Si se produce alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspender el tratamiento y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Clotrimazol no está indicado para las infecciones por dermatofitos como la *Tinea Capitis* y la *Tinea unguium*, en estos casos se precisa tratamiento sistémico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No conocida.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo y lactancia

Las investigaciones experimentales en animales no mostraron efectos teratogénicos o tóxicos en el feto. Datos post-comercialización muestran que no se esperan efectos colaterales en la madre y el feto si se usa Clotrimazol polvo durante el embarazo; sin embargo, debido a su absorción sistémica mínima, durante los 3 primeros meses de embarazo debe evaluarse el beneficio de la utilización del medicamento antes de ser administrado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Clotrimazol polvo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

La duración del tratamiento depende de la localización y extensión de la lesión.

En general se recomienda:

Infecciones por dermatofitos: 3-4 semanas

Pitiriasis versicolor: 1-3 semanas

En los casos de *Tinea pedis* se recomienda aplicación de clotrimazol polvo en las medias y zapatos, como coadyuvante en el tratamiento con clotrimazol crema.

No se debe interrumpir el tratamiento para prevenir la recurrencia, aun cuando las lesiones hayan desaparecido.

En caso que los síntomas persistan después de un periodo de 3 a 4 semanas de tratamiento, se debe suspender el tratamiento y consultar al médico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones Adversas:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas (sincope, hipotensión, disnea, urticaria).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Ampollas, molestias/dolor, edema, eritema, prurito, sensación de quemazón/picazón, irritación, exfoliación y erupción cutánea.

Estos síntomas no suelen determinar la supresión del tratamiento y son más frecuentes durante los primeros días del mismo.

Vía de Administración:

Uso cutáneo.

Condición de Venta:

Venta libre.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N10.

3.1.13.4. ITRACONAZOL 10 MG/ML SOLUCION ORAL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Itraconazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mililitro de solución oral contiene 10 mg de Itraconazol

Forma farmacéutica:

Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al itraconazol o a alguno de los excipientes.

Durante el embarazo (excepto en aquellos casos en que peligre la vida del paciente). Las mujeres en edad fértil que toman itraconazol solución oral deben usar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el periodo menstrual siguiente al final de la terapia con itraconazol.

En pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) o antecedentes de ICC, excepto para el tratamiento de infecciones graves o potencialmente mortales.

La co-administración de un número de sustratos de la enzima CYP3A4 está contraindicada con itraconazol solución oral. Esta administración conjunta con itraconazol provoca un incremento en las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por esta vía, que pueden aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos hasta tal punto que puede ocurrir una situación grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Efectos cardíacos:

En un estudio en voluntarios sanos con itraconazol administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol. No debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen ampliamente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico, y los factores de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y se los debería monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de itraconazol.

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de Itraconazol; Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Potencial de interacción:

La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco co-administrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no es recomendado o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están enlistados en la sección de interacciones.

Fibrosis Quística:

En pacientes con Fibrosis Quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos con el dosaje de solución oral en estado estacionario usando 2.5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario mayores a 250 ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de sujetos mayores de 16 años, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a itraconazol solución oral, se debería considerar cambiar a una terapia alternativa.

Uso en Pediatría:

Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol Solución Oral en pacientes pediátricos es limitada, no se recomienda su uso a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en Pacientes de Edad Avanzada:

Dado que los datos clínicos respecto al uso de itraconazol Solución Oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de la Solución Oral en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, indicando la mayor frecuencia de disminución en funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Efectos hepáticos:

Durante el uso de itraconazol, han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte de estos casos, se trató de pacientes con enfermedad hepática pre-existente, tratados por micosis sistémicas, que presentaban condiciones médicas subyacentes y/o estaban tomando otra medicación hepatotóxica. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática obvios. Algunos de esos casos fueron observados durante el primer mes de tratamiento, y aún en la primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben itraconazol solución oral.

Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con trastornos hepáticos. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con trastornos en la función hepática sean monitoreados cuidadosamente cuando se les administre itraconazol. Se recomienda que se tome en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en un ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en pacientes cirróticos, cuando decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con itraconazol Solución Oral es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los riesgos de lesión hepática. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con alteraciones de la función hepática pre-existentes o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

Insuficiencia renal:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes y puede considerarse ajustar la dosis. El excipiente hidroxipropil- β -ciclodextrina, se elimina por filtración glomerular. Por lo tanto, Itraconazol está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Neuropatía:

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a itraconazol solución oral, el tratamiento debería interrumpirse.

Hipersensibilidad cruzada:

Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir el medicamento en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Pérdida de la audición:

Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con Itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada. La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Resistencia-cruzada:

En el caso de candidiasis sistémica, si hay sospecha de que las cepas de especies de *Candida* son resistentes al fluconazol, no se puede asumir que estas sean sensibles al itraconazol, por consiguiente se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda que itraconazol cápsulas y itraconazol solución oral se utilicen de manera intercambiable. Esto es porque la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco.

Tratamiento de pacientes severamente neutropénicos:

Itraconazol solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no fue investigada en paciente severamente neutropénicos. Debido a las propiedades farmacocinéticas, itraconazol solución oral no se recomienda para la iniciación de tratamiento en pacientes bajo riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

Uso en pacientes con alteración de la motilidad gastrointestinal:

Cuando se trata a pacientes con infecciones fúngicas graves o cuando se administra como profilaxis fúngica a personas con motilidad gastrointestinal anormal, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y se debe considerar la monitorización terapéutica del fármaco, cuando esté disponible.

Embarazo, Fertilidad y Lactancia:

Embarazo

Itraconazol solución oral no debe ser usado durante el embarazo, excepto en casos con riesgo de vida donde el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto.

El itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales.

Existe información limitada sobre el uso de itraconazol solución oral durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol solución oral durante el primer trimestre de embarazo - principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

Las mujeres con potencial fértil que toman itraconazol solución oral deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con itraconazol.

Lactancia

Una cantidad muy baja de Itraconazol se excreta por leche humana. Se deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento con itraconazol.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar maquinas. Cuando se conducen vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de reacciones adversas tales como mareos, trastornos visuales y pérdida de la audición, que pueden ocurrir en algunos casos, se debe tomar en consideración.

Dosificación y Grupo Etario:

Para una óptima absorción, itraconazol solución oral debería administrarse sin las comidas (se les advierte a los pacientes que se abstengan de comer durante por lo menos 1 hora después de la toma).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, se debe enjuagar la cavidad oral con la solución oral (aproximadamente 20 segundos) e ingerirla. No debe enjuagarse después de ingerir.

Tratamiento de candidiasis oral:

200 mg (2 copas dosificadoras, es decir 20 mL) al día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante una semana. Si no hay respuesta después de una semana, se debe continuar el tratamiento por otra semana.

Tratamiento para candidiasis esofágica:

100 mg (una copa dosificadora, es decir, 10 mL) al día, durante un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar durante 2 semanas después de que desaparezcan los síntomas. Se pueden usar dosis de hasta 200 mg (dos copas dosificadoras, es decir, 20 mL) al día, basado en la respuesta clínica del paciente.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol:
100 a 200 mg (1-2 copas dosificadoras) dos veces al día durante 2 semanas. Si no hay respuesta después de 2 semanas, se debe continuar el tratamiento por otras dos semanas. La dosis de 400 mg al día no se debe usar por más de 14 días si no hay signos de mejoría.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol solución oral en pacientes pediátricos es limitada. El uso de itraconazol solución oral en pacientes pediátricos no se recomienda a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Pacientes de edad avanzada:

Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de itraconazol solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe considerar teniendo en cuenta la función hepática, renal, o cardíaca, enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Existe limitada información referente al uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando este medicamento es administrado en este grupo de pacientes y puede considerarse un ajuste en la dosis.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o que modifican la actividad CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética del itraconazol. Del mismo modo, el itraconazol puede modificar la farmacocinética de otras sustancias que comparten esta vía metabólica. Itraconazol es un poderoso inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de la P-glicoproteína. Cuando se administren medicamentos concomitantes, se recomienda consultar la etiqueta correspondiente para ver la información sobre la ruta de metabolismo y la posible necesidad de ajustar las dosis.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del itraconazol:

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol a tal grado que la eficacia puede ser reducida. Los ejemplos incluyen:

- Antibacterianos: isoniazida, rifabutina, rifampicina.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antivirales: efavirenz, nevirapina.
- Hierba de San Juan.

Por eso, no es recomendable la administración de potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 con itraconazol. Se recomienda evitar el uso de estos fármacos desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo de reducción potencial de la eficacia del itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que la actividad antimicótica sea monitoreada y la dosis de itraconazol sea incrementada como se considere necesario.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del itraconazol:

Potentes inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar la biodisponibilidad del itraconazol. Los ejemplos incluyen:

- Antibacterianos: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina,
- Antivirales: darunavir con refuerzo de ritonavir, fosamprenavir con refuerzo de ritonavir, indinavir, ritonavir.

Se recomienda que estos fármacos sean utilizados con precaución cuando son administrados de forma concomitante con itraconazol solución oral.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que los pacientes que deben tomar itraconazol de forma concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4 sean monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de efectos farmacológicos mayores o prolongados del itraconazol, para que la dosis de itraconazol sea disminuida como se considere necesario. Cuando corresponda, se recomienda que se realice la medición de las concentraciones plasmáticas del itraconazol.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas por itraconazol:

Itraconazol y su metabolito principal, hidroxí-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 y pueden inhibir el transporte del fármaco por la P-glicoproteína, que puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y/o su metabolito(s) activo cuando estos sean administrados con itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos de estos fármacos. Los fármacos metabolizados por CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT están contraindicados con el itraconazol, debido a que la combinación puede ocasionar taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de taquicardia ventricular polimorfa o “torsade de pointes”, una arritmia potencialmente fatal. Después de finalizar el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de la CYP3A4, las concentraciones plasmáticas disminuyen más lentamente. Esto es particularmente importante a considerar cuando se inicia la terapia con fármacos cuyo metabolismo es afectado por el itraconazol.

Fármacos que pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas por itraconazol:

La administración concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede disminuir las concentraciones plasmáticas del meloxicam. Se recomienda que el meloxicam sea utilizado con precaución cuando sea administrados de forma concomitante con itraconazol, sus efectos o efectos secundarios pueden ser monitoreados. Se recomienda que la dosificación de meloxicam, si se administra de forma concomitante con itraconazol, sea adaptada si es necesario.

Los fármacos en interacción se clasifican de la siguiente manera:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **‘Contraindicado’:** bajo ninguna circunstancia se debe administrar el fármaco de forma concomitante con itraconazol, y hasta dos semanas después de terminar o suspender el tratamiento con itraconazol. Esto aplica a:
- **‘No recomendado’:** se recomienda evitar el uso del fármaco durante y hasta 2 semanas después de haber terminado o suspendido el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el potencial aumento de riesgos de efectos secundarios. Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda monitoreo clínico, y según sea necesario ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado. Cuando sea adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas.
- **‘Uso con precaución’:** se recomienda realizar el monitoreo minucioso cuando el fármaco sea administrado de forma concomitante con itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que los pacientes, sean monitoreados estrechamente para encontrar signos o síntomas del incremento o duración de efectos o efectos secundarios del fármaco en interacción, y su dosificación deben ser reducida como se considere necesario. Cuando sea adecuado, se recomienda realizar la medición de las concentraciones plasmáticas.

En la siguiente tabla se listan ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por clase y la indicación relacionada con la coadministración.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos dentro de la clase	Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para información adicional)	Comentario clínico (ver los códigos anteriores para información adicional)
Bloqueadores Alfa		
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	Alfuzosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Silodosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Tamsulosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina ^c .
Analgésicos		
Alfentanil Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona Sufentanil	Alfentanil AUC (↑↑ a ↑↑↑↑) ^a Buprenorfina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Oxicodona C_{max} ↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el analgésico ^c , puede ser necesario reducir la dosis de alfentanil/buprenorfina/oxicodona/sufentanil.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Incrementa la concentración de sufentanil (grado desconocido) ^{a,b}	
Fentanil	Fentanil IV AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de otras formas de fentanil (grado desconocido) ^{a,b}	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanil ^c .
Levacetilmetadol (levometadil)	Levacetilmetadol C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmetadol, tales como prolongación de QT y TdP.
Metadona	(R)-metadona C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales.
Antiarrítmicos		
Digoxina	Digoxina C _{max} ↑, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas de digoxina, puede ser necesario reducir la dosis de digoxina ^c .
Disopiramida	Incrementa la concentración de disopiramida (↑↑) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias graves incluyendo TdP.
Dofetilida	Dofetilida C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dofetilida, tales como arritmias ventriculares graves incluyendo TdP.
Dronedarona	Dronedarona C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular.
Quinidina	Quinidina C _{max} ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio.
Antibacterianos		
Bedaquilina	Bedaquilina C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al día ^a	No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina ^c .
Ciprofloxacino Eritromicina	Itraconazol C_{max} \uparrow , AUC \uparrow	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Claritromicina	Incrementa la concentración de claritromicina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol C_{max} \uparrow , AUC \uparrow ;	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o claritromicina ^c , puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina.
Delamanid Trimetrexato	Incrementa la concentración de delamanid (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de trimetrexato (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por delamanid/trimetrexato ^c , puede ser necesaria una reducción de la dosis de delamanid/trimetrexato.
Isoniazida Rifampicina	Isoniazida: concentración de itraconazol ($\downarrow\downarrow\downarrow$) ^{a,b} Rifampicina: itraconazol AUC $\downarrow\downarrow\downarrow$	No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol; la eficacia del itraconazol puede reducirse.
Rifabutina	Incrementa la concentración de rifabutina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol: C_{max} $\downarrow\downarrow$, AUC $\downarrow\downarrow$	No se recomienda desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina ^c .
Telitromicina	En sujetos sanos: telitromicina C_{max} \uparrow , AUC \uparrow En insuficiencia renal severa: telitromicina AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a En insuficiencia hepática severa: Incrementa la	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina, tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs ^e . Usar con precaución en otros pacientes; monitorear las reacciones adversas por

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	concentración de telitromicina (grado desconocido) ^{a,b}	telitromicina, puede ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina.
Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios		
Apixaban Rivaroxaban Vorapaxar	Apixaban C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Rivaroxaban C _{max} (↑), AUC (↑ a ↑↑) ^a Vorapaxar C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar ^c .
Cumarinas (por ejemplo, warfarina) Cilostazol	Incrementa la concentración de cumarinas (por ejemplo, warfarina) (grado desconocido) ^{a,b} Cilostazol C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por las cumarinas/cilostazol ^c ; puede ser necesaria reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol.
Dabigatran	Dabigatran C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por dabigatran ^c , puede ser necesaria reducción de la dosis de dabigatran.
Ticagrelor	Ticagrelor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado.
Anticonvulsivos		
Carbamazepina	Concentración de carbamazepina (↑) ^{a,b} Concentración de Itraconazol (↓↓) ^{a,b}	No recomendado desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas por carbamazepina ^c .
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital: concentración de itraconazol (↓↓) ^{a,b} Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse.
Antidiabéticos		
Repaglinida Saxagliptina	Repaglinida C _{max} ↑, AUC ↑ Saxagliptina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por repaglinida/saxagliptina ^c , puede ser necesario reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina.
Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios		
Artemeter-lumefantrina Quinina	Artemeter C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por artemeter-

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Lumefantrina C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Quinina C_{max} ↔, AUC ↑	lumefantrina/quinina ^e . Consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas.
Halofantrina	Incrementa la concentración de halofantrina (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales.
Isavuconazol	Isavuconazol C_{max} (↔), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal.
Praziquantel	Praziquantel C_{max} (↑↑), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a praziquantel ^e , puede ser necesario reducir la dosis de praziquantel.
Antihistamínicos		
Astemizol	Astemizol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Bilastina Ebastina Rupatadina	Bilastina C_{max} (↑↑), AUC (↑) ^a Ebastina C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Incrementa la concentración de rupatadina (↑↑↑↑) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bilastina/ebastina/rupatadina ^e , puede ser necesario reducir la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina.
Mizolastina	Mizolastina C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT.
Terfenadina	Incremento de concentración de terfenadina (grado desconocido) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Fármacos Antimigraña		
Eletriptán	Eletriptán C_{max} (↑↑),	Usar con precaución, monitorear las

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	AUC (↑↑↑) ^a	reacciones adversas a eletriptan ^c , puede ser necesario reducir la dosis de eletriptán.
Alcaloides del comezuelo (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Incrementa la concentración de los alcaloides del comezuelo (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del comezuelo, tales como ergotismo.
Antineoplásicos		
Bortezomib Brentuximab vedotin Busulfan Erlotinib Gefitinib Imatinib Ixabepilona Nintedanib Panobinostat Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Vandetanib	Bortezomib AUC (↑) ^a Brentuximab vedotin AUC (↑) ^a Busulfan C _{max} ↑, AUC ↑ Erlotinib C _{max} (↑↑), AUC (↑) ^a Gefitinib C _{max} ↑, AUC ↑ Imatinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ixabepilona C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Nintedanib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Panobinostat C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ponatinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ruxolitinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Sonidegib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Vandetanib C _{max} ↔, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c , puede ser necesario reducir la dosis del fármaco antineoplásico.
Idelalisib	Idelalisib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Incrementa la concentración sérica de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib ^c , puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o idelalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib Crizotinib Dabrafenib	Axitinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Bosutinib C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Cabazitaxel C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Cabozantinib C _{max} (↔), AUC (↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c . Adicionalmente: Para cabazitaxel, aun cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dasatinib Docetaxel Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Trabectedin Trastuzumab emtansina Alcaloides de la Vinca	Ceritinib C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Cobimetinib C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Crizotinib C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Dabrafenib AUC (↑) ^a Dasatinib C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Docetaxel AUC (↔ a ↑↑) ^a Ibrutinib C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a Lapatinib C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Nilotinib C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Olaparib C_{max} ↑, AUC ↑↑ Pazopanib C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Sunitinib C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Trabectedin C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Incrementa la concentración de trastuzumab emtansina (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de alcaloides de la Vinca (grado desconocido) ^{a,b}	significancia estadística en un estudio de interacción de fármaco a dosis baja con ketoconazol, se observó una alta variabilidad en los resultados. Para ibrutinib, consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas.
Regorafenib	Regorafenib AUC (↓ por estimación de la fracción activa) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib puede reducirse.
Irinotecan	Incrementa la concentración de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión potencialmente fatal y diarrea.
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos		
Alprazolam Aripiprazol Brotizolam	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑↑ Aripiprazole C_{max} ↑,	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antipsicótico, ansiolítico e

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Buspirona Cariprazina Haloperidol Midazolam (iv) Perospirona Quetiapina Ramelteon Risperidona Suvorexant Zopiclona</p>	<p>AUC ↑ Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑↑ Buspirona C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Cariprazina (↑↑)^{a,b} Haloperidol C_{max} ↑, AUC ↑ Incrementa la concentración de Midazolam (iv) ↑↑^b Perospirona C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Quetiapina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a Ramelteon C_{max} (↑), AUC (↑)^a Incremento en la concentración de Risperidona ↑^b Suvorexant C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Zopiclona C_{max} ↑, AUC ↑</p>	<p>hipnótico^c, puede ser necesario reducir la dosis de estos fármacos.</p>
<p>Lurasidona</p>	<p>Lurasidona C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a</p>	<p>Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones.</p>
<p>Midazolam (oral)</p>	<p>Midazolam (oral) C_{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑</p>	<p>Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria, paro cardíaco, sedación prolongada y coma.</p>
<p>Pimozida</p>	<p>Pimozida C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a</p>	<p>Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP.</p>
<p>Sertindol</p>	<p>Incrementa la concentración de sertindol (grado desconocido)^{a,b}</p>	<p>Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP.</p>

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triazolam	Triazolam C_{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma.
Antivirales		
Asunaprevir (potenciado) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Asunaprevir C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Incrementa la concentración de tenofovir (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución; sin embargo, consulte la información para prescripción del fármaco antiviral para tomar acciones específicas.
Boceprevir	Boceprevir C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevir, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescripción de boceprevir para tomar acciones específicas.
Cobicistat	Incrementa la concentración de cobicistat (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol.
Daclatasvir Vaniprevir	Daclatasvir C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Vaniprevir C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por daclatasvir/vaniprevir ^c , puede ser necesario reducir la dosis de daclatasvir/vaniprevir.
Darunavir (potenciado) Fosamprenavir (potenciado por ritonavir) Telaprevir	Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Telaprevir: itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol.
Elvitegravir (potenciado)	Elvitegravir C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Incrementa la concentración de itraconazol (grado	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir) ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	desconocido) ^{a,b}	información para prescripción de elvitegravir para tomar acciones específicas.
Efavirenz Nevirapina	Efavirenz: itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓ Nevirapina: itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓↓	No se recomienda desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse.
<u>Elbasvir/Grazoprevir</u>	<u>Elbasvir C_{max} (↔), AUC (↑)^a Grazoprevir C_{max} (↔), AUC (↑↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los fármacos coadministrados^c. Consultar la información para prescribir de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
<u>Glecaprevir/Pibrentasvir</u>	<u>Glecaprevir C_{max} (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑)^a Pibrentasvir C_{max} (↔ a ↑), AUC (↔ a ↑↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los fármacos coadministrados^c. Consultar la información para prescribir de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
Indinavir	Concentración de itraconazol ↑ ^b Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir ^c , puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o indinavir.
Maraviroc	Maraviroc C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de maraviroc.
<u>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir</u>	<u>Itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Ombitasvir C_{max} (↔), AUC (↑)^a Paritaprevir C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Ritonavir C_{max} (↑), AUC (↑)^a Dasabuvir C_{max} (↑), AUC (↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o los antivirales^c, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescribir de los fármacos coadministrados para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
Ritonavir	Itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ritonavir C_{max} (↔), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de ritonavir para tomar acciones específicas.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Saquinavir	Saquinavir (sin potenciar) C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Itraconazol (con saquinavir potenciado) C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de saquinavir para tomar acciones específicas.
Simeprevir	Simeprevir C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
Bloqueadores Beta		
Nadolol	Nadolol C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por nadolol ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de nadolol.
Bloqueadores del Canal de Calcio		
Bepidil	Incrementa la concentración de bepidil (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con bepidil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP.
Diltiazem	Incrementa la concentración de diltiazem e itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o diltiazem ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o diltiazem.
Felodipina Lercanidipina Nisoldipina	Felodipina C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Lercanidipina AUC (↑↑↑↑) ^a Nisoldipina C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, tales como hipotensión y edema periférico.
Otras dihidropiridinas Verapamilo	Incrementa la concentración de dihidropiridina (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de verapamilo (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a dihidropiridina/verapamilo ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de dihidropiridina/verapamilo.
Fármacos cardiovasculares, Misceláneos		
Aliskiren Riociguat Sildenafil (hipertensión pulmonar) Tadalafilo (hipertensión pulmonar)	Aliskiren C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Riociguat C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de Sildenafil/Tadalafilo (grado desconocido,	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol ^c . Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	pero el efecto puede ser mayor al reportado con fármacos urológicos) ^{a,b}	
Bosentan Guanfacina	Bosentan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Guanfacina C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bosentan/guanfacina ^c , puede ser necesario reducir la dosis de bosentan/guanfacina.
Ivabradina	Ivabradina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardíaco.
Ranolazina	Ranolazina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal.
Anticonceptivos¹		
Dienogest Ulipristal	Dienogest C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ulipristal C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al anticonceptivo ^c , consultar la información para prescripción de dienogest/ulipristal para tomar acciones específicas.
Diuréticos		
Eplerenona	Eplerenona C _{max} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalemia e hipotensión.
Fármacos gastrointestinales		
Aprepitant Loperamida Netupitant	Aprepitant AUC (↑↑↑) ^a Loperamida C _{max} ↑↑, AUC ↑↑ Netupitant C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por aprepitant/loperamida/netupitant ^c , puede ser necesario reducir la dosis de aprepitant/loperamida ^c . Consultar la información para prescripción de netupitant para tomar acciones específicas.
Cisaprida	Incrementa la concentración de cisaprida (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP.
Domperidona	Domperidona C _{max}	Contraindicado durante y por 2 semanas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	↑↑, AUC ↑↑	después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardíaca repentina.
Naloxegol	Naloxegol C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Disminuye la colonización de <i>S. boulardii</i> (grado desconocido)	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de <i>S. boulardii</i> puede reducirse.
Inmunosupresores		
Budesonida Ciclesonida Ciclosporina Dexametasona Fluticasona Metilprednisolona Tacrolimus Temsirolimus	Budesonida (inhalación) C _{max} ↓, AUC ↑↑; incrementa la concentración de budesonida (otras formas) (grado desconocido) ^{a,b} Ciclesonida (inhalación) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Incrementa la concentración de ciclosporina (IV) ↔ a ↑ ^b Incrementa la concentración de ciclosporina (otras formas) (grado desconocido) ^{a,b} Dexametasona C _{max} ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral) Incrementa la concentración de fluticasona (inhalación) ↑↑ ^b Incrementa la concentración de fluticasona (nasal) (↑) ^{a,b} Metilprednisolona (oral) C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ Metilprednisolona	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al inmunosupresor, puede ser necesario reducir la dosis del fármaco inmunosupresor.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(IV) AUC ↑↑ Incrementa la concentración de tacrolimus (IV) ↑b Tacrolimus (oral) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)* Temsirolimus (iv) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	
Everolimus Sirolimus (rapamicina)	Everolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)* Sirolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus ^a .
Fármacos que regulan los lípidos		
Atorvastatina	Atorvastatina C _{max} ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a atorvastatina ^a . Puede ser necesario reducir la dosis de atorvastatina.
Lomitapida	Lomitapida C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y reacciones gastrointestinales severas.
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Simvastatina C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rabdomiolisis y anomalías de las enzimas hepáticas.
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos		
Meloxicam	Meloxicam C _{max} ↓↓, AUC ↓	Usar con precaución, monitorear la reducción de la eficacia de meloxicam, puede ser necesario adaptar la dosis de meloxicam.
Fármacos respiratorios		
Salmeterol	Salmeterol C _{max} (↑), AUC (↑↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol ^a .
ISRS, Antidepresivos tricíclicos y antidepresivos relacionados		
Reboxetina Venlafaxina	Reboxetina C _{max} (↔), AUC (↑)* Venlafaxina C _{max} (↑), AUC (↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina ^a , puede ser necesario reducir la dosis de reboxetina/venlafaxina.
Fármacos urológicos		
Avanafil	Avanafil C _{max} (↑↑),	Contraindicado durante y por 2 semanas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	AUC (↑↑↑↑)*	después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo relacionado con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición.
Dapoxetina	Dapoxetina C _{max} (↑), AUC (↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dapoxetina, tales como hipotensión ortostática y efectos oculares.
Darifenacina Vardenafil	Darifenacina C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑ a ↑↑↑↑)* Vardenafil C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil [®] .
Dutasterida Imidafenacina Oxibutina Sildenafil (disfunción eréctil) Tadalafilo (disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna) Tolterodina Udenafilo	Incrementa la concentración de dutasterida (grado desconocido)* ^{a,b} Imidafenacina C _{max} ↑, AUC ↑ Incrementa la concentración de oxibutina ↑ ^b Sildenafil C _{max} (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)* Tadalafilo C _{max} (↑), AUC (↑↑)* Tolterodina C _{max} (↑ a ↑↑), AUC (↑↑)* en metabolizadores pobres de CYP2D6 Udenafilo C _{max} (↑), AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al fármaco urológico; puede ser necesario reducir la dosis del fármaco urológico; consulte la información para prescripción de dutasterida para tomar acciones específicas. (Para sildenafil y tadalafilo, ver también Fármacos cardiovasculares, Fármacos Misceláneos y otras sustancias)
Fesoterodina	Fesoterodina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática renal o hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fesoterodina, tales como efectos anticolinérgicos severos. Usar con precaución en otros pacientes: vigilar las reacciones adversas a fesoterodina [®] , puede ser necesario reducir la dosis de fesoterodina.
Solifenacina	Solifenacina C _{max}	Contraindicado en pacientes con

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(↑), AUC (↑↑)*	insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos y prolongación de QT. Usar con precaución en otros pacientes, monitorear las reacciones adversas a solifenacina ² , puede ser necesario reducir la dosis de solifenacina.
Fármacos misceláneos y Otras sustancias		
Alitretinoína (oral) Cabergolina Cannabinoides Cinacalcet	Alitretinoína C _{max} (↑), AUC (↑)* Cabergolina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Incrementa la concentración de cannabinoides, grado desconocido pero probable (↑↑)* Cinacalcet C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a alitretinoína/cabergolina/cannabinoides/cinacalcet; puede ser necesario reducir la dosis de alitretinoína/cabergolina/cannabinoides/cinacalcet.
Colchicina	Colchicina C _{max} (↑), AUC (↑↑)*	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina, tales como disminución del gasto cardíaco, arritmias cardíacas, dificultad respiratoria y depresión de la médula ósea. No se recomienda en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina ² .
Eliglustat	CYP2D6 EMs: Eliglustat C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Se esperan incrementos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6.	Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat, tales como prolongación del PR, QTc y/o intervalo cardíaco QRS, y arritmias cardíacas. Usar con precaución en EMs de CYP2D6, monitorear las reacciones adversas a

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		eliglustat ² , puede ser necesario reducir la dosis de eliglustat.
Alcaloides del cornezuelo del centeno	Incrementa la concentración de alcaloides del cornezuelo del centeno (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del cornezuelo del centeno, tales como ergotismo. (ver también <i>Fármacos antimigraña</i>)
<u>Galantamina</u>	<u>Galantamina C_{max} (↑), AUC^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas de galantamina^c. Puede ser necesario reducir la dosis de galantamina.</u>
Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a ivacaftor ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de ivacaftor.
Lumacaftor/Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Lumacaftor C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Disminuye la concentración de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓	No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse y se puede incrementar el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con ivacaftor ^c .
Antagonistas de receptores de vasopresina		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Tolvaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan ^c .
Mozavaptan	Mozavaptan C _{max} ↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a mozavaptan ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de mozavaptan.
<p>* Los inhibidores de CYP3A4 (Incluyendo itraconazol) pueden incrementar las concentraciones de los anticonceptivos hormonales sistémicos. EMS: metabolizadores extensos; IMS: metabolizadores Intermedios, PMS: metabolizadores pobres; TdP: Torsade de Pointes Nota: Incremento promedio: †: <100% (es decir, < 2 veces); ††: 100-400% (es decir, ≈ 2 veces a < 5 veces); †††: 400-900% (es decir, ≈ 5 veces y < 10 veces); ††††: ≥ 10 veces; Disminución promedio: †: < 40%; ††: 40-80%; †††: ≥ 80%;</p>		
<p>Sin efecto: ↔; Para el efecto (columna central), se describe el nombre del fármaco patrón, aun cuando el efecto está relacionado con la fracción activa o el metabolito activo de un profármaco. ^a Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de la interacción de fármacos con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos <i>In vitro</i>. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en la información clínica de la interacción de fármacos con itraconazol. ^b Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles. ^c Por favor consultar la información para prescripción correspondiente para información sobre <u>las reacciones adversas</u> relacionados con el fármaco.</p>		

Población Pediátrica:

Acta No. 08 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de itraconazol con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

Estudios Clínicos

La seguridad de itraconazol solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis ensayos doble ciego y cuatro ensayos clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX® solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX® solución oral durante los ensayos doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX® solución oral para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.



Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en 10 ensayos clínicos

Grupo Sistémico Reacción Adversa	SPORANOX[®] Solución oral % (N=889)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	3.6
Disgeusia	1.5
Mareo	1.1
Trastornos respiratorios, torácicos y medisatinales	
Tos	1.8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.1
Náusea	8.2
Vómito	5.2
Dolor abdominal	4.5
Dispepsia	1.0
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	
Erupción	2.5
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Pirexia	5.2

Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] Solución oral en este ensayo clínico están enlistadas en la Tabla 2.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por <1% de pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 ensayos clínicos

Grupo Sistémico
Reacción Adversa al Fármaco

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo
Leucopenia
Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico
Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición
Hipocalemia
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Neuropatía periférica

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por <1% de pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 ensayos clínicos

Parestesia
Trastornos auditivos y de laberinto
Tinnitus
Trastornos cardiacos
Insuficiencia cardiaca
Trastornos gastrointestinales
Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Hiperbilirubinemia
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo
Prurito
Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia
Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y mama
Trastorno menstrual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Edema

Pediatría:

La seguridad del SPORANOX solución oral fue evaluado en 250 pacientes pediátricos de edades entre 6 meses y 14 años que participaron en cinco

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensayos clínicos de etiqueta abierta. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX solución oral para la profilaxis de infecciones micóticas o para el tratamiento de Candidiasis oral o infecciones micóticas sistémicas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas muy comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron: vómito (36.0%), pirexia (30.8%), diarrea (28.4%), inflamación mucosal (23.2%), erupción (22.8%), dolor abdominal (17.2%), náuseas (15.6%), hipertensión (14.0%), y tos (11.2%). La naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

Datos posteriores a la comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente norma:

Muy frecuente $\geq 1/10$ Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ Muy raro $< 1/10,000$, incluyendo informes aislados.

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia con base en los índices de generación de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización experimentadas con SPORANOX por categoría de frecuencia calculada por los índices de generación de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy raro</i>	Enfermedad del Suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y nutrición	
<i>Muy raro</i>	Hipertrigliceridemia



Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización experimentadas con SPORANOX por categoría de frecuencia calculada por los índices de generación de reportes espontáneos

Trastornos del Sistema nervioso	
<i>Muy raro</i>	Temblores
Trastornos oftálmicos	
<i>Muy raro</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos auditivos y de laberinto	
<i>Muy raro</i>	Pérdida auditiva temporal o permanente
Trastornos cardiacos	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Muy raro</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy raro</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
Trastornos de tejido cutáneo y subcutáneo	
<i>Muy raro</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis Exfoliativa, Vasculitis Leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
Investigaciones	
<i>Muy raro</i>	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

Condición de Venta:
Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica 4.1.2.0.N10.

3.1.13.5. CLOTRIMAZOL

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

Concentración:

- Cada óvulo/tableta vaginal contiene 100 mg de clotrimazol.**
- Cada óvulo/tableta vaginal contiene 200 mg de clotrimazol.**
- Cada óvulo/tableta vaginal contiene 500 mg de clotrimazol.**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:
Óvulo vaginal, tableta vaginal

Indicaciones:
Antimicótico de uso vaginal.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Los óvulos vaginales de Clotrimazol no son para uso oral.

Una opinión médica es necesaria si el episodio de micosis se acompaña de uno de los siguientes síntomas:

- Fiebre, náuseas, vómitos.
- Dolor abdominal bajo
- Dolor de espalda u hombro
- Secreciones vaginales acompañadas de malos olores.
- Hemorragia vaginal

Los pacientes deben consultar a un médico si tienen infecciones vaginales frecuentes o si se presenta nuevamente infección por levaduras en menos de 2 meses.

Los pacientes deben consultar a un médico si padecen diabetes mellitus o tienen una enfermedad de inmunodeficiencia subyacente (como el VIH-SIDA).

El tratamiento durante el período menstrual no debe realizarse. El tratamiento debe ser terminado antes del inicio de la menstruación.

En caso de candidiasis, no se recomienda usar un jabón con pH ácido (pH que favorece la multiplicación de Candida).

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las duchas vaginales deben evitarse.

Se debe evitar el uso de tampones internos, espermicidas, condones o diafragmas durante el tratamiento (riesgo de rotura del condón o del diafragma).

Se recomienda evitar las relaciones sexuales en caso de infección vaginal y mientras se usa este medicamento para evitar que la pareja se infecte.

Con el fin de evitar la recontaminación, podría considerarse el tratamiento de la pareja sexual.

Si se produce alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspenderse el tratamiento y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Los datos disponibles sobre el uso del clotrimazol en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado que dosis elevadas de clotrimazol, por vía oral, tienen efectos nocivos sobre la reproducción. Dado que la absorción de clotrimazol por vía vaginal es limitada, no se esperan riesgos para la madre y el niño, después del uso intravaginal de clotrimazol durante el embarazo; no obstante, el médico debe evaluar el beneficio de la utilización del medicamento frente a los posibles riesgos.

Lactancia

La información farmacodinámica/toxicológica disponible en estudios en animales ha mostrado que clotrimazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que se desconoce si la administración intravaginal en humanos podría dar lugar a una absorción sistémica suficiente como para que clotrimazol y sus metabolitos se hallen en cantidades detectables en la leche materna, no se puede descartar el riesgo para el lactante. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El medicamento tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y grupo etario:

- **Tableta/ Óvulo vaginal 100 mg:**

Aplicar una tableta /óvulo vaginal preferentemente por la noche antes de acostarse durante 6 días consecutivos. El comprimido debe ser introducido profundamente en la vagina, estando la paciente acostada de espaldas y con las piernas ligeramente dobladas.

- **Tableta/Óvulo vaginal 200 mg:**

La dosis diaria recomendada es una tableta/óvulo vaginal durante TRES días consecutivos, introducido en la vagina profundamente, preferiblemente a la hora de acostarse.

En caso de fracaso de este primer tratamiento, se puede prescribir un segundo tratamiento idéntico.

Si los síntomas persisten más allá de 7 días, se requiere consulta médica.

- **Tableta/ Óvulo vaginal 500 mg:**

Una tableta/Óvulo vaginal en la noche a la hora de acostarse, en administración única, introducido en la vagina profundamente, preferiblemente acostada. Si los síntomas persisten más de 3 días, se puede administrar una segunda tableta vaginal.

Si los síntomas persisten más allá de 7 días, se debe buscar consejo médico.

Previsto para ser utilizado por mujeres adultas de 18 a 60 años.

**Vía de administración:
Vaginal**

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

El uso concomitante de clotrimazol vaginal junto con tacrolimus orales (FK-506; inmunosupresores) podrían producir un aumento de los niveles plasmáticos de tacrolimus y similarmente con sirolimus. Los pacientes deben ser monitorizados minuciosamente si aparecen los síntomas de sobredosis de tacrolimus o sirolimus mediante el control de los niveles plasmáticos de los mismos.

Este medicamento puede reducir la eficacia y la seguridad de los productos de látex, como condones y diafragmas. Este efecto es temporal y aparece sólo durante el tratamiento. No obstante, se recomienda evitar las relaciones sexuales en caso de infección vaginal y mientras se usa este medicamento para evitar que la pareja se infecte.

Reacciones adversas:

Las notificaciones espontáneas desde la introducción del clotrimazol han identificado los siguientes efectos secundarios. Su frecuencia es indeterminada:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, erupción cutánea, prurito.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración: Irritaciones, quemaduras, edemas.

Trastornos vasculares: Síncope, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos de los órganos reproductivos y de la mama: Hemorragia vaginal, dolor pélvico, malestar.

Trastornos gastrointestinales: Dolores abdominales.

Condición de venta: Sin formula facultativa

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 PYCDOL 325/8

Expediente : 20110089
Radicado : 2016070835 / 20181076576 / 20181106552 / 20191010526
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 325 mg de Acetaminofen y 8 mg de Codeína fosfato

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

El fosfato de codeína está indicado en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como acetaminofén o ibuprofeno (en monofármaco).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo asma, epoc. Precaución: la codeína puede causar adicción.

-Hipersensibilidad al acetaminofén, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del acetaminofén), a fosfato de codeína o a alguno de los excipientes.

-Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la fosfato de codeína.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- En mujeres durante la lactancia.
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones:

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, insuficiencia cardiopulmonar crónica, asma bronquial, otras enfermedades cardiacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supedita a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que estos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados. La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcoholicas al día), puede producir daño hepático. En alcoholicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de Acetaminofén. En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la fosfato de codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo. Uso en ancianos y niños: las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento. El preparado no debe ser administrado a niños menores de 12 años. Uso en deportistas: Se informará a los deportistas que este medicamento contiene Fosfato de codeína, componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Abuso y dependencia: La administración prolongada y excesiva de Fosfato de codeína, al igual que otros analgésicos opiáceos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo CYP2D6 la Fosfato de codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a Morfina, su metabolito activo.

Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la Fosfato de codeína en Morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de Morfina más altas de lo esperado. Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales. A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africanos/Etíopes	29 %
Afroamericanos	3,4 % a 6,5 %
Asiáticos	1,2 % a 2 %
Caucásicos	3,6 % a 6,5 %
Griegos	6,0 %
Húngaros	1,9 %
Norte Europeos	1% a 2 %

Uso post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de Fosfato de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte.

Todos los niños recibieron dosis de Fosfato de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado: sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra- rápidos o extensivos en la conversión de Fosfato de codeína a Morfina. Niños con función respiratoria afectada. No se recomienda el uso de Fosfato de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la Morfina.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Interacciones medicamentosas: Relacionadas con el Acetaminofen:

El Acetaminofen se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (Rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofen. Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

-Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del Acetaminofen, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofen.

-Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con silicatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser los más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

-Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).

-Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

-Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del Actaminofen, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.

-Carbon activado: disminuye la absorción del Acetaminofen cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Isoniazida: disminución del aclaramiento de Acetaminofen, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

-Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

-Metoclopramida y domeridona: aumentan la absorción del Acetaminofen en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

-Probenecid: incrementa la semivida plasmática del Actaminofen, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

-Propanolol: aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por fijación del Acetaminofen en intestino.

-Rifampicina: aumento del aclaramiento del Acetaminofen y formación de metabolitos hepatotóxicos de este, por posible inducción de su metabolismo hepático.

-Zidovudina: aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico: El Acetaminofen puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa. Relacionadas con la Fosfato de coseína: Asociaciones contraindicadas:

-Agonistas - antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Asociaciones desaconsejadas:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que deberían ser evitadas:

-Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.

-Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiazepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Se recomienda no administrar Acetaminofen/Fosfato de codeína durante el embarazo, ya que ambos principios atraviesan la placenta. Por ello, y aunque no se han descrito problemas en humanos, se aconseja evaluar con el máximo cuidado la relación riesgo-beneficio. El Fosfato de codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto. Lactancia: los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, se debe suspender la lactancia en caso de administración de Acetaminofen/Fosfato de codeína o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con la lactancia. No se debe utilizar Fosfato de codeína durante la lactancia. A las dosis terapéuticas habituales la Fosfato de codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y, en general, en todas aquellas actividades donde la falta de concentración y destreza suponga un riesgo. El alcohol puede potenciar los efectos del medicamento por lo que se recomienda no tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas de Acetaminofen son, por lo general, raras o muy raras: Trastornos generales: Raras: Malestar. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Trastornos gastrointestinales: Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Muy raras: Hepatotoxicidad (Ictericia). Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hipoglucemia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. Trastornos cardíacos: Raras: Hipotensión. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves. Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos. Las reacciones adversas a la Fosfato de codeína son, por lo general, raras o muy raras: Trastornos generales: Raras: Malestar, somnolencia. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre. Trastornos gastrointestinales: Raras: Estreñimiento, náuseas. Muy raras: Ictericia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. Notificación de sospechas de reacciones adversas.

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

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Sobredosis

Deben tenerse en cuenta los efectos debidos al Acetaminofen y los debidos a la Fosfato de codeína. La sintomatología por sobredosis de la asociación, incluye mareos, vomitos, perdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, nauseas, depresión respiratoria e hipotensión. Si se ha ingerido una sobredosis debe acudirse rápidamente a un centro médico aunque no haya síntomas, ya que estos muy graves se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asi mismo puede aparecer fallo renal agudo. Se considera sobredosis de acetaminofén, la ingestión de una sola toma de más de 6g en adultos y más de 100mg por Kg de peso en niños. Pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos, pueden ser mpas susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de Acetaminofen. El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado por vía oral, alcalinización de la orina y normalización de la concentración de potasio en sangre. Debrá administrarse por vía intravenosa N-acetilcisteína a dosis adecuadas y , si es preciso se efectuará hemodiálisis. El periodo en el que el tratamiento ofrece la mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. En presencia de depresión respiratoria clínicamente importante se debe administrar naloxona, junto con las medidas necesarias para controlar la respiración.

Posología y forma de administración:

La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

La duración del tratamiento se debe llimitar a 3 días y sino se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

La ingestión de la capsula blanda puede ayudarse con un sorbo de agua u otro liquido no alcohólico. No se recomienda la administración de Acetaminofen/ Fosfato de codeína en niños menores de 15 años.

Niños menores de 12 años

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe utilizar Fosfato de codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de Fosfato de codeína a Morfina.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal reducir la dosis de Actaminofen, dependiendo del grado de infiltración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	500 mg cada 6h
<10ml/min	500 mg cada 8h

Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2g de Acetaminofen/24 horas y el intervalo mínimo entre dos dosis será de 8 horas.

Ancianos: En pacientes de edad muy avanzada, se recomienda reducir la dosis diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios remite a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta del interesado al concepto emitido en el Acta 28 de 2018 numeral 3.3.1. para incluir en Normas Farmacológicas el producto de la referencia, en su concentración y forma farmacéutica (ACETAMINOFEN 325 mg + CODEÍNA FOSFATO 8 mg CAPSULAS BLANDAS) y así mismo conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 28 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., la Sala recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia:

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 325 mg de Acetaminofén y 8 mg de Codeína fosfato

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El fosfato de codeína está indicado en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como acetaminofén o ibuprofeno (en monofármaco).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo asma, epoc. Precaución: la codeína puede causar adicción.

-Hipersensibilidad al acetaminofén, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del acetaminofén), a fosfato de codeína o a alguno de los excipientes.

-Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la fosfato de codeína.

-En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.

-En mujeres durante la lactancia.

-En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones:

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, asma bronquial, otras enfermedades cardiacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supedita a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que estos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados. La utilización de acetaminofen en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de Acetaminofen. En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la fosfato de codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo. Uso en ancianos y niños: las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento. El preparado no debe ser administrado a niños menores de 12 años. Uso en deportistas: Se informará a los deportistas que este medicamento contiene Fosfato de codeína, componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Abuso y dependencia: La administración prolongada y excesiva de Fosfato de codeína, al igual que otros analgésicos opiáceos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración. Metabolismo CYP2D6 la Fosfato de codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a Morfina, su metabolito activo.

Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opiode incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la Fosfato de codeína en Morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de Morfina más altas de lo esperado. Los síntomas generales de la toxicidad opiode incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales. A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población	Prevalencia %
Africanos/Etiopes	29 %
Afroamericanos	3,4 % a 6,5 %
Asiáticos	1,2 % a 2 %
Caucásicos	3,6 % a 6,5 %
Griegos	6,0 %
Húngaros	1,9 %
Norte Europeos	1% a 2 %

Uso post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de Fosfato de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte.

Todos los niños recibieron dosis de Fosfato de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado: sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra- rápidos o extensivos en la conversión de Fosfato de codeína a Morfina. Niños con función respiratoria afectada. No se recomienda el uso de Fosfato de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la Morfina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Interacciones medicamentosas: Relacionadas con el Acetaminofen:

El Acetaminofen se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (Rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofen. Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

-Alcohol étílico: potenciación de la toxicidad del Acetaminofen, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofen.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con silicatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser los más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

-Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).

-Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

-Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del Actaminofen, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.

-Carbon activado: disminuye la absorción del Acetaminofen cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.

-Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Isoniazida: disminución del aclaramiento de Acetaminofen, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

-Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

-Metoclopramida y domeridona: aumentan la absorción del Acetaminofen en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Probenecid: incrementa la semivida plasmática del Actaminofen, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

-Propanolol: aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por fijación del Acetaminofen en intestino.

-Rifampicina: aumento del aclaramiento del Acetaminofen y formación de metabolitos hepatotóxicos de este, por posible inducción de su metabolismo hepático.

-Zidovudina: aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico: El Acetaminofen puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa. Relacionadas con la Fosfato de coseína: Asociaciones contraindicadas:

-Agonistas - antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Asociaciones desaconejadas:

-Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que deberían ser evitadas:

-Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.

-Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Se recomienda no administrar Acetaminofen/Fosfato de codeína durante el embarazo, ya que ambos principios atraviesan la placenta. Por ello, y aunque no se han descrito problemas en humanos, se aconseja evaluar con el máximo cuidado la relación riesgo-beneficio. El Fosfato de codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto. **Lactancia:** los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, se debe suspender la lactancia en caso de administración de Acetaminofen/Fosfato de codeína o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con la lactancia. No se debe utilizar Fosfato de codeína durante la lactancia. A las dosis terapéuticas habituales la Fosfato de codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y, en general, en todas aquellas actividades donde la falta de concentración y destreza suponga un riesgo. El alcohol puede potenciar los efectos del medicamento por lo que se recomienda no tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

-Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

-Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

-Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

-Raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas de Acetaminofen son, por lo general, raras o muy raras: Trastornos generales: Raras: Malestar. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Trastornos gastrointestinales: Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Muy raras: Hepatotoxicidad (Ictericia). Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hipoglucemia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. Trastornos cardiacos: Raras: Hipotensión. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves. Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos. Las reacciones adversas a la Fosfato de codeína son, por lo general, raras o muy raras: Trastornos generales: Raras: Malestar, somnolencia. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre. Trastornos gastrointestinales: Raras: Estreñimiento, náuseas. Muy raras: Ictericia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Sobredosis

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben tenerse en cuenta los efectos debidos al Acetaminofen y los debidos a la Fosfato de codeína. La sintomatología por sobredosis de la asociación, incluye mareos, vomitos, perdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, nauseas, depresión respiratoria e hipotensión. Si se ha ingerido una sobredosis debe acudirse rápidamente a un centro médico aunque no haya síntomas, ya que estos muy graves se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asi mismo puede aparecer fallo renal agudo. Se considera sobredosis de acetaminofén, la ingestión de una sola toma de más de 6g en adultos y más de 100mg por Kg de peso en niños. Pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcoholicos crónicos, pueden ser mpas susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de Acetaminofen. El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado por vía oral, alcalinización de la orina y normalización de la concentración de potasio en sangre. Debrá administrarse por vía intravenosa N-acetilcisteína a dosis adecuadas y , si es preciso se efectuará hemodiálisis. El periodo en el que el tratamiento ofrece la mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. En presencia de depresión respiratoria clínicamente importante se debe administrar naloxona, junto con las medidas necesarias para controlar la respiración.

Posología y forma de administración:

La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

La duración del tratamiento se debe llimitar a 3 días y sino se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

La ingestión de la capsula blanda puede ayudarse con un sorbo de agua u otro liquido no alcohólico. No se recomienda la administración de Acetaminofen/ Fosfato de codeína en niños menores de 15 años.

Niños menores de 12 años

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe utilizar Fosfato de codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de Fosfato de codeína a Morfina.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal reducir la dosis de Acetaminofen, dependiendo del grado de infiltración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	500 mg cada 6h
<10ml/min	500 mg cada 8h

Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2g de Acetaminofen/24 horas y el intervalo mínimo entre dos dosis será de 8 horas.

Ancianos: En pacientes de edad muy avanzada, se recomienda reducir la dosis diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

3.3.2. SKINGENUITY POLY GR VR – GEL VAGINAL HUMECTANTE Y REGENERADORA

Radicado : 20191021657
Fecha : 07/02/2019
Interesado : Deka Medika S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación del producto en referencia para el registro sanitario en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no debe ser considerado medicamento, dado sus fines lubricantes y no puede promocionar propiedades regeneradoras de la mucosa vaginal a menos que las demuestre a través de ensayos clínicos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.3. KALETRA® TABLETAS

Expediente : 19967068
Radicado : 19967068
Fecha : 10/04/2018
Interesado : Abbvie S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar concepto de los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio en donde indica que el producto es un medicamento antiretroviral y no es considerado como antiviral de acción directa, por lo tanto no tiene potencial para la reactivación de la hepatitis B.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el llamado a revisión de oficio aplica para antivirales de acción directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

La Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia, puesto que este no aplica para el producto.

3.3.4. KALETRA® SOLUCION ORAL

Expediente : 19911481
Radicado : 2017074910
Fecha : 10/04/2018
Interesado : Abbvie S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar concepto de los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio en donde indica que el producto es un medicamento antiretroviral y no es considerado como antiviral de acción directa, por lo tanto no tiene potencial para la reactivación de la hepatitis B.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el llamado a revisión de oficio aplica para antivirales de acción directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia, puesto que este no aplica para el producto.

3.3.5. QUETIAPINA 100 Y 200MG

Radicado : 20181223871
Fecha : 30/10/2018
Interesado : Colmed Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la indicación conceptuada mediante Acta No. 06 de 2015 SEMPB, numeral 3.3.3, donde se aprueba unificación farmacológica para los productos con principio activo Quetiapina 25mg tabletas recubiertas, aplica para las concentraciones de 100 y 200mg de Quetiapina.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información conceptuada en el Acta No. 06 de 2015 SEMPB, numeral 3.3.3., aplica para quetiapina 100 mg y 200 mg

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 DOLEX NIÑOS TABLETAS MASTICABLES 100 mg

Expediente : 32187
Radicado : 2017166086 / 20181194644 / 20181198533 / 20191031452
Fecha : 27/09/2018 - 21/02/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofén Encapsulado 92% (Acetaminofén 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta masticable.

Indicaciones:
Analgésico, Antipirético

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración de que la información para el consumidor que se

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda aprobar corresponde con la Versión 13 (septiembre de 2018) GDS v7.0 y no Versión 15 (septiembre de 2018) GDS v7.0 como se indica en el concepto emitido en Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.9.13.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.13, en el sentido de corregir la Versión aprobada de la Información para el consumidor, siendo Versión 13 (Septiembre de 2018) GDS V7.0, y no como está en el Acta nombrada.

3.4.2. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE

Expediente : 19933739
Radicado : 2017166083 / 20181194648 / 20181198528 / 20191031450
Fecha : 27/09/2018 – 21/02/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofén
Forma farmacéutica: Jarabe.

Indicaciones:
Analgésico, Antipirético

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración de que la información para el consumidor que se recomienda aprobar corresponde con la Versión 14 (septiembre de 2018) GDS v7.0 y no Versión 16 (septiembre de 2018) GDS v7.0 como se indica en el concepto emitido en Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.9.12.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.12, en el sentido de corregir la Versión aprobada de la Información para el consumidor, siendo Versión 14 (Septiembre de 2018) GDS V7.0, y no como está en el Acta nombrada.

3.4.3. DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN 250mg/5mL

Expediente : 19994800

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181015281 / 20181198515 / 20181194649 / 20191031454
Fecha : 27/09/2018 – 21/02/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100mL contienen 5g de Acetaminofén
Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Indicaciones:
Analgésico, Antipirético

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.9.11 en el sentido de conceptuar sobre la información para el consumidor Versión 09 (septiembre de 2018) GDS v7.0

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.11., en el sentido de corregir la Versión aprobada de la Información para el consumidor, siendo Versión 09 (Septiembre de 2018) GDS V7.0, y no como está en el Acta nombrada.

3.4.4. HEXALER DUO

Expediente : 20120287
Radicado : 20191039483
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Siegfried

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar sobre la vía de administración del producto Hexaler Duo, considerando que en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.6.4, se indicó de manera incorrecta la vía de administración oral debido a un error involuntario, siendo correcta la vía inhalatoria.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 05 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.6.4., en el sentido de indicar que la vía de administración es vía inhalatoria y no como aparece en el Acta mencionada.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.5. CELSENTRI® 150 MG

Expediente : 19989116

Radicado : 20181014500 / 20181182007

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se complemente el concepto emitido en el Acta 12 de 2018 SEM numeral 3.1.9.1, para el producto de la referencia, dado que en el concepto de aprobación emitido por la Sala no hubo pronunciamiento del ítem interacciones.

Las interacciones mencionadas a continuación fueron tomadas del Inserto versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017, aprobado por la sala mediante el Acta 12 de 2018 SEM numeral 3.1.9.1 y el Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.9.11.

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

El Maraviroc se metaboliza mediante el CYP3A4 del citocromo P450. Maraviroc también es un sustrato para la glicoproteína-P, OATP1B1, y MRP2 in vitro. La co-administración de Celsentri con medicamentos que induzcan a aquellas enzimas y transportadores puede disminuir las concentraciones de Maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de Celsentri con medicamentos que inhiban a aquellas enzimas y transportadores puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de Celsentri cuando Maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante (ver Tabla 1; Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso; Tabla 6).

Los estudios in vitro han demostrado que el Maraviroc no inhibe a OATP1B1, MRP2, o a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el Maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a Maraviroc. Con base

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23 % de la eliminación total de Maraviroc cuando Celsentri se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, los estudios in vitro han demostrado que el Maraviroc no es un sustrato para y no inhibe ninguno de los inhibidores principales de la absorción renal (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 y OCTN2) a concentraciones clínicamente relevantes. Además, la co-administración de Maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del Maraviroc. Además, la coadministración de Maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del Maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El Maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC50 es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinética de la digoxina in vivo, sugiriendo que Celsentri no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 1. Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: ↔ 1,13 (0,98, 1,32) C _{max} de la lamivudina: ↔ 1,16 (0,88, 1,54) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.
Tenofovir 300 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↔ 1,03 (0,98, 1,09) C _{max} del Maraviroc: ↔ 1,03 (0,90, 1,19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: ↔ 0,98 (0,79, 1,22) C _{max} de la zidovudina: ↔ 0,92 (0,68, 1,24) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 160/100 mg OD (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,61) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,16 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-6,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,96-1,26)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 0,86 (0,80, 0,92) C _{max} del Maraviroc: ↑ 0,79 (0,67, 0,94) ABC ₁₂ del raltegravir: ↑ 0,63 (0,44, 0,90) C _{max} del raltegravir: ↔ 0,67 (0,41, 1,08) C ₁₂ del raltegravir: ↑ 0,72 (0,68, 0,90)	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se observó interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg OD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 0,66 (0,49, 0,62) C _{max} del Maraviroc: ↑ 0,49 (0,38, 0,63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz y un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 0,47 (0,38, 0,68)	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	<p>C_{max} del Maraviroc: \pm 0,40 (0,28, 0,67)</p> <p>ABC_{12} de la etravirina: \pm 1,06 (0,99, 1,14)</p> <p>C_{max} de la etravirina: \pm 1,06 (0,96, 1,17)</p> <p>C_{12} de la etravirina: \pm 1,08 (0,98, 1,19)</p>	<p>con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina \neq un PI, ver a continuación.</p>
Nevirapina 200 mg BID (Maraviroc 300 mg dosis única)	<p>ABC_{12} del Maraviroc: \pm comparado contra los controles históricos</p> <p>C_{max} del Maraviroc: \pm en comparación contra los controles históricos</p> <p>Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.</p>	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Delavirdina	<p>Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de Maraviroc cuando se co-administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al Maraviroc</p>	Celsentri 160 mg dos veces al día
Inhibidores de la proteasa (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	<p>ABC_{12} del Maraviroc: \pm 3,67 (3,30, 3,87)</p> <p>C_{max} del Maraviroc: \pm 2,09 (1,31, 4,19)</p> <p>Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.</p>	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir (ver a continuación para una

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente las concentraciones de Maraviroc.	recomendación por separado para tipranavir/ritonavir). Celsentri 150 mg de dos veces al día no han demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de Maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al Maraviroc.	
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 4,88 (3,28, 6,49) C _{max} del Maraviroc: † 2,67 (1,72, 2,55) Las concentraciones de atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 3,95 (3,43, 4,56) C _{max} del Maraviroc: † 1,97 (1,66, 2,34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 9,77 (7,87, 12,1) C _{max} del Maraviroc: † 4,78 (3,41, 6,71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (Maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del Maraviroc: † 4,05 (2,94, 5,59) C _{max} del Maraviroc: † 2,29 (1,46, 3,59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 2,49 (2,19-2,82) C _{max} del Maraviroc: + 1,62 (1,27-1,82) C ₁₂ del Maraviroc: + 4,74 (4,03-5,67) ABC ₁₂ del amprenavir: + 0,66 (0,69-0,71) C _{max} del amprenavir: + 0,66 (0,69-0,76) C ₁₂ del amprenavir: + 0,64 (0,67-0,73)	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (Maraviroc 300 mg QD)	ABC ₁₂ del ritonavir: + 0,66 (0,68-0,76) C _{max} del ritonavir: + 0,61 (0,60-0,73) C ₁₂ del ritonavir: = 0,86 (0,14-5,28) ABC ₂₄ del Maraviroc: + 2,26 (1,99-2,68) C _{max} del Maraviroc: + 1,46 (1,20-1,74) C ₂₄ del Maraviroc: + 1,80 (1,63-2,13) ABC ₂₄ del amprenavir: + 0,70 (0,64-0,77) C _{max} del amprenavir: + 0,71 (0,62-0,80) C ₂₄ del amprenavir: + 0,86 (0,76-0,97) ABC ₂₄ del ritonavir: + 0,70 (0,61-0,80) C _{max} del ritonavir: + 0,69 (0,67-0,84) C ₂₄ del ritonavir: = 2,66 (0,41-17,23)	

Acta No. 08 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (Maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: → 1,02 (0,85, 1,23) C _{max} del Maraviroc: → 0,86 (0,61, 1,21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 2,53 (2,24, 2,87) C _{max} del Maraviroc: ↑ 1,25 (1,01, 1,55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100 mg BID (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 5,00 (4,26, 5,87) C _{max} del Maraviroc: ↑ 2,26 (1,64, 3,11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Etravirina \neq darunavir/ritonavir (Maraviroc 160 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: \uparrow 3,10 (2,67, 3,74) C _{max} del Maraviroc: \uparrow 1,77 (1,20, 2,60) ABC ₁₂ del etravirina: \rightarrow 1,00 (0,86, 1,16) C _{max} del etravirina: \rightarrow 1,08 (0,98, 1,20) C ₁₂ del etravirina: \rightarrow 0,81 (0,66, 1,01) ABC ₁₂ del darunavir: \rightarrow 0,86 (0,76, 0,96) C _{max} del darunavir: \rightarrow 0,96 (0,84, 1,10) C ₁₂ del darunavir: \rightarrow 0,77 (0,69, 0,85) ABC ₁₂ del ritonavir: \rightarrow 0,93 (0,76, 1,16) C _{max} del ritonavir: \rightarrow 1,02 (0,80, 1,30) C ₁₂ del ritonavir: \rightarrow 0,74 (0,63, 0,86)	
Etravirina \neq lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/	ABC ₁₂ del Maraviroc: \rightarrow 1,11 (1,01,	Celsentri 300 mg dos veces al

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	1,21) C_{max} del Maraviroc: \pm 1,19 (1,04, 1,37) Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no se determinaron, no se espera efecto.	día ¹
Rifampicina 600 mg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: \downarrow 0,37 (0,33, 0,41) C_{max} del Maraviroc: \downarrow 0,34 (0,26, 0,43) Las concentraciones de rifampicina no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el Maraviroc.	Celsentri 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de Maraviroc.	Celsentri 150 mg dos veces al día

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 6,00 (3,98, 6,29) C _{max} del Maraviroc: † 3,38 (2,38, 4,78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A <i>f</i> se esperaría que incrementa la exposición al Maraviroc.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de Maraviroc.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales		
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ † 3,02 (2,63, 3,69) C _{max} del Maraviroc: † 3,33 (2,64, 4,36) C ₁₂ del Maraviroc: † 2,78 (2,40-3,23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado <i>f</i> ribavirina	El interferón pegilado <i>f</i> la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Telaprevir 760 mg TID	AUC ₁₂ del Maraviroc † 9,49 (7,94, 11,34)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 6,00 (3,98, 6,29) C _{max} del Maraviroc: + 3,38 (2,38, 4,78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A, <i>f</i> se esperaría que incremente la exposición al Maraviroc.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de Maraviroc.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales		
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ + 3,02 (2,63, 3,69) C _{max} del Maraviroc: + 3,33 (2,64, 4,36) C ₁₂ del Maraviroc: + 2,78 (2,40-3,23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado <i>f</i> la ribavirina	El interferón pegilado <i>f</i> la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Telaprevir 750 mg TID	AUC ₁₂ del Maraviroc + 9,49 (7,94, 11,34)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
(Maraviroc 160 mg BID)	C_{max} del Maraviroc: + 7,81 (5,92, 10,32) C_{12} del Maraviroc: + 10,17 (8,73-11,86) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	con telaprevir
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado, pero estos son potentes inductores de CYP3A y se esperaba que disminuyan las concentraciones de Maraviroc.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A
Fármacos para tratar adicciones		
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Medicamentos hipolipemiantes		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC_t : + 1,00 Digoxina. C_{max} : + 1,04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC_{12} del etinilestradiol.: + 1,00 (0,95, 1,05) C_{max} del etinilestradiol.: + 0,99	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C. Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de CELSENTRI cuando CELSENTRI se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o efectos terapéuticos de CELSENTRI. Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con CELSENTRI.

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

El Maraviroc se metaboliza mediante el CYP3A4 del citocromo P450. Maraviroc también es un sustrato para la glicoproteína-P, OATP1B1, y MRP2 in vitro. La co-administración de Celsentri con medicamentos que induzcan a aquellas enzimas y transportadores puede disminuir las concentraciones de Maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de Celsentri con medicamentos que inhiban a aquellas enzimas y transportadores puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de Celsentri cuando Maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante (ver Tabla 1; Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso; Tabla 6).

Los estudios in vitro han demostrado que el Maraviroc no inhibe a OATP1B1, MRP2, o a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el Maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a Maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23 % de la eliminación total de Maraviroc cuando Celsentri se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, los estudios in vitro han demostrado que el Maraviroc no es un sustrato para y no inhibe ninguno de los inhibidores principales de la absorción renal (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 y OCTN2) a concentraciones clínicamente relevantes. Además, la co-administración de Maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del Maraviroc. Además, la coadministración de Maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del Maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El Maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC50 es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinética de la digoxina in vivo, sugiriendo que Celsentri no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 1. Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: → 1,13 (0,98, 1,32) C _{max} de la lamivudina: → 1,16 (0,88, 1,54) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.
Tenofovir 300 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: → 1,03 (0,98, 1,09) C _{max} del Maraviroc: → 1,03 (0,90, 1,19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: → 0,98 (0,79, 1,22) C _{max} de la zidovudina: → 0,92 (0,68, 1,24) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 160/100 mg OD (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : + 2,86 (2,33-3,61) Maraviroc C _{max} : + 2,16 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : + 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : + 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : + 1,01 (0,89-1,16) Elvitegravir C ₂₄ : + 1,09 (0,96-1,26)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 0,86 (0,80, 0,92) C _{max} del Maraviroc: + 0,79 (0,67, 0,94) ABC ₁₂ del raltegravir: + 0,63 (0,44, 0,90) C _{max} del raltegravir: + 0,67 (0,41, 1,08) C ₁₂ del raltegravir: + 0,72 (0,68, 0,90)	Celsentri 300 mg dos veces al día No se observó interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg OD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 0,66 (0,49, 0,62) C _{max} del Maraviroc: + 0,49 (0,38, 0,63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz <i>f</i> un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 0,47 (0,38, 0,68)	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	C_{max} del Maraviroc: \downarrow 0,40 (0,28, 0,67) ABC_{12} de la etravirina: \downarrow 1,06 (0,99, 1,14) C_{max} de la etravirina: \downarrow 1,06 (0,96, 1,17) C_{12} de la etravirina: \downarrow 1,08 (0,98, 1,19)	con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina \neq un PI, ver a continuación.
Nevirapina 200 mg BID (Maraviroc 300 mg dosis única)	ABC_{12} del Maraviroc: \downarrow comparado contra los controles históricos C_{max} del Maraviroc: \downarrow en comparación contra los controles históricos Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Delavirdina	Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de Maraviroc cuando se co-administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al Maraviroc	Celsentri 150 mg dos veces al día
Inhibidores de la proteasa (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	ABC_{12} del Maraviroc \uparrow 3,67 (3,30, 3,87) C_{max} del Maraviroc: \uparrow 2,09 (1,31, 4,19) Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir (ver a continuación para una

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente las concentraciones de Maraviroc.	recomendación por separado para tipranavir/ritonavir). Celsentri 150 mg de dos veces al día no han demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de Maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al Maraviroc.	
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 4,88 (3,28, 6,49) C _{max} del Maraviroc: † 2,67 (1,72, 2,55) Las concentraciones de atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 3,95 (3,43, 4,56) C _{max} del Maraviroc: † 1,97 (1,66, 2,34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: † 9,77 (7,87, 12,1) C _{TRM} del Maraviroc: † 4,78 (3,41, 6,71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (Maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del Maraviroc: † 4,05 (2,94, 5,59) C _{TRM} del Maraviroc: † 2,29 (1,46, 3,59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 2,49 (2,19-2,82) C _{max} del Maraviroc: + 1,52 (1,27-1,82) C ₁₂ del Maraviroc: + 4,74 (4,03-5,67) ABC ₁₂ del amprenavir: + 0,66 (0,69-0,71) C _{max} del amprenavir: + 0,66 (0,69-0,75) C ₁₂ del amprenavir: + 0,64 (0,67-0,73)	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (Maraviroc 300 mg QD)	ABC ₁₂ del ritonavir: + 0,66 (0,68-0,76) C _{max} del ritonavir: + 0,61 (0,60-0,73) C ₁₂ del ritonavir: - 0,86 (0,14-5,28) ABC ₂₄ del Maraviroc: + 2,26 (1,99-2,68) C _{max} del Maraviroc: + 1,46 (1,20-1,74) C ₂₄ del Maraviroc: + 1,80 (1,63-2,13) ABC ₂₄ del amprenavir: + 0,70 (0,64-0,77) C _{max} del amprenavir: + 0,71 (0,62-0,80) C ₂₄ del amprenavir: + 0,85 (0,76-0,97) ABC ₂₄ del ritonavir: + 0,70 (0,61-0,80) C _{max} del ritonavir: + 0,69 (0,67-0,84) C ₂₄ del ritonavir: - 2,66 (0,41-17,23)	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (Maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↔ 1,02 (0,85, 1,23) C _{max} del Maraviroc: ↔ 0,86 (0,61, 1,21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 2,53 (2,24, 2,87) C _{max} del Maraviroc: ↑ 1,25 (1,01, 1,55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100 mg BID (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: ↑ 5,00 (4,26, 5,87) C _{max} del Maraviroc: ↑ 2,26 (1,64, 3,11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Etravirina \neq darunavir/ritonavir (Maraviroc 160 mg BID)	<p>ABC₁₂ del Maraviroc: \uparrow 3,10 (2,67, 3,74)</p> <p>C_{max} del Maraviroc: \uparrow 1,77 (1,20, 2,60)</p> <p>ABC₁₂ del etravirina: \rightarrow 1,00 (0,86, 1,16)</p> <p>C_{max} del etravirina: \rightarrow 1,08 (0,98, 1,20)</p> <p>C₁₂ del etravirina: \rightarrow 0,81 (0,66, 1,01)</p> <p>ABC₁₂ del darunavir: \rightarrow 0,86 (0,76, 0,96)</p> <p>C_{max} del darunavir: \rightarrow 0,96 (0,84, 1,10)</p> <p>C₁₂ del darunavir: \rightarrow 0,77 (0,69, 0,85)</p> <p>ABC₁₂ del ritonavir: \rightarrow 0,93 (0,76, 1,16)</p> <p>C_{max} del ritonavir: \rightarrow 1,02 (0,80, 1,30)</p> <p>C₁₂ del ritonavir: \rightarrow 0,74 (0,63, 0,86)</p>	
Etravirina \neq lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/	ABC ₁₂ del Maraviroc: \rightarrow 1,11 (1,01,	Celsentri 300 mg dos veces al

Acta No. 08 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (Maraviroc 300 mg BID)	1,21) C_{max} del Maraviroc: + 1,19 (1,04, 1,37) Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no se determinaron, no se espera efecto.	día ¹
Rifampicina 600 mg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC_{12} del Maraviroc: ↓ 0,37 (0,33, 0,41) C_{max} del Maraviroc: ↓ 0,34 (0,26, 0,43) Las concentraciones de rifampicina no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el Maraviroc.	Celsentri 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de Maraviroc.	Celsentri 150 mg dos veces al día

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 6,00 (3,98, 6,29) C _{max} del Maraviroc: + 3,38 (2,38, 4,78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A <i>f</i> se esperaría que incrementa la exposición al Maraviroc.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de Maraviroc.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales		
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ + 3,02 (2,63, 3,69) C _{max} del Maraviroc: + 3,33 (2,64, 4,36) C ₁₂ del Maraviroc: + 2,78 (2,40-3,23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado <i>f</i> ribavirina	El interferón pegilado <i>f</i> la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Telaprevir 760 mg TID	AUC ₁₂ del Maraviroc + 9,49 (7,94, 11,34)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg OD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del Maraviroc: + 6,00 (3,98, 6,29) C _{max} del Maraviroc: + 3,38 (2,38, 4,78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente la exposición al Maraviroc.	Celsentri 160 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de Maraviroc.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales		
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (Maraviroc 160 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ + 3,02 (2,63, 3,69) C _{max} del Maraviroc: + 3,33 (2,64, 4,36) C ₁₂ del Maraviroc: + 2,78 (2,40-3,23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado y ribavirina	El interferón pegilado y la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Telaprevir 760 mg TID	AUC ₁₂ del Maraviroc + 9,49 (7,94, 11,34)	Celsentri 160 mg dos veces al día cuando se co-administra

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
(Maraviroc 160 mg BID)	C_{max} del Maraviroc: \uparrow 7,81 (6,92, 10,32) C_{12} del Maraviroc: \uparrow 10,17 (8,73-11,86) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	con telaprevir
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado, pero estos son potentes inductores de CYP3A, se esperaba que disminuyan las concentraciones de Maraviroc.	Celsentri 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A
Fármacos para tratar adicciones		
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Medicamentos hipolipemiantes		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC_t \approx 1,00 Digoxina. C_{max} \approx 1,04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC_{12} del etinilestradiol: \approx 1,00 (0,96, 1,06) C_{max} del etinilestradiol: \approx 0,99	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de Maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90 %] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	(0,91, 1,06) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	
Levonorgestrel 160 mcg QD (Maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del levonorgestrel : → 0,98 (0,92, 1,04) C _{max} del levonorgestrel: → 1,01 (0,93, 1,08) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg dosis única (Maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. ABC: → 1,18 (1,04, 1,34) Midazolam. C _{max} : → 1,21 (0,92, 1,60) Las concentraciones de Maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	Celsentri 300 mg dos veces al día ¹
Productos herbolarios		
Hierba de San Juan	Se espera que la co-administración de Maraviroc con hierba de San Juan disminuya sustancialmente las concentraciones de Maraviroc y pueda resultar en niveles subóptimos de Maraviroc y llevar a una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia al Maraviroc.	No se recomienda el uso concomitante de Maraviroc y Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>) o de productos que contengan Hierba de San Juan.

QD = una vez al día TID = tres veces al día C = concentración

BID = dos veces al día ABC = área bajo la curva

¹ Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar Maraviroc conforme a la Tabla 1.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.4.6. NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
(Nebivolol + 12.5mg de Hidroclorotiazida
Nebivolol + 25mg de Hidroclorotiazida)
SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON
PELÍCULA (75mg de hidroclicloruro de tramadol y 25mg de
dexketoprofeno)**

Radicado : 20181241486

Fecha : 23/11/2018

Interesado : Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.3.10., en el sentido de indicar que la Sala recibió al interesado Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia y no como aparece en el Acta mencionada:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2019 al interesado Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (75mg de hidroclicloruro de tramadol y 25mg (conceptos. Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2 y Acta No. 19 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1).

**3.4.7. OFEV 100 mg
OFEV 150 mg**

Expediente : 20126426 / 20103084

Radicado : 20181021142 / 20181021140

Composición:

Cada capsula blanda contiene 100mg de Nintedanib

Cada capsula blanda contiene 150mg de Nintedanib

Forma farmacéutica:

Capsula blanda

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos Biológicos aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.9.4. SEM, en el sentido de señalar que las modificaciones que se recomiendan aprobar son las siguientes y no como aparecen en el Acta mencionada.

Nueva dosificación:

El tratamiento con Ofev debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de Ofev es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de Ofev deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFEV podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con OFEV podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con OFEV.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones especiales

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de OFEV en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal ($> 90\%$). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de OFEV es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con OFEV en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C); véase la sección Farmacocinética.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Advertencias y precauciones especiales:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

- **Diarrea**

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con OFEV y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de nintedanib en el 4,4% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con OFEV podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con OFEV.

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la interrupción de

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nintedanib en el 2,0% de los pacientes. Los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con OFEV.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con OFEV en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de OFEV.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con OFEV, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con OFEV y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con OFEV. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con OFEV, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con OFEV (10,3%) que en el grupo tratado con placebo (7,8%). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico más frecuente. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%). Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7% de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con nintedanib y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con nintedanib (1,6%) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5%).

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de OFEV. El tratamiento con OFEV debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día.

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con OFEV que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con OFEV y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con OFEV.

Embarazo

No existe información sobre el uso de OFEV en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con OFEV.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con OFEV.

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV.

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos

Se recomienda que OFEV se administre con alimentos.

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización.

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, sírvase ver también la sección Advertencias y precauciones especiales.

Tabla 4 Resumen de reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal
Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Lesión hepática producida por medicamentos

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST)
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP)
- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT)

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares

Hipertensión
Hemorragia^{1,2}

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito
Descenso de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema, Prurito

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- 1) El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.
- 2) Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

Siendo las 16:00 del día 27 de Marzo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 08 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018