



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 26
SESIÓN ORDINARIA
14 y 17 DE SEPTIEMBRE DE 2018

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
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 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:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 22 de 2018 SEM
Acta No. 23 de 2018 SEM
Acta No. 24 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. 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 EZETIMIBA 10 mg + ROSUVASTATINA 10 mg + OMEGA 3 1 g EZETIMIBA 10 mg + ROSUVASTATINA 20 mg + OMEGA 3 1 g

Expediente : 20147515
Radicado : 20181134231
Fecha : 05/07/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada capsula blanda contiene 10mg de Ezetimiba + 10mg de Rosuvastatina + 1g de Etil Ester Omega

Cada capsula blanda contiene 10mg de Ezetimiba + 20mg de Rosuvastatina + 1g de Etil Ester Omega

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda con tecnología Unigel

Indicaciones:

1. Tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:
 - Pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
 - Pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba.
2. Hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con Hipercolesterolemia homocigótica familiar.



3. Prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo estén o no previamente tratados con una estatina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a rosuvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y lactancia.

Niños menores de 16 años.

Insuficiencia hepática leve a moderada

Aumento inexplicable de aminotransferasas séricas, por tanto requiere evaluación hepática.

Está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda su uso concomitante con fibratos por cuanto no se ha evaluado dicha asociación, ni con otros secuestrantes como la colestieramina o colestipol, por cuanto puede disminuir su eficacia. Existe una posible asociación entre ácidos Omega 3 y recurrencias más frecuentes de fibrilación auricular o aleteo sintomático en pacientes con paroxismo o fibrilación auricular persistente, particularmente dentro de los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema)

Trastornos endocrinos: diabetes mellitus

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos, parestesia, polineuropatía, pérdida de memoria, neuropatía periférica, Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea; flatulencia, dispepsia; reflujo gastroesofágico, sequedad de boca; gastritis, pancreatitis, colecistitis, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares: aumento de las transaminasas hepáticas, ictericia, hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, exantema, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, artralgia, espasmos musculares, dolor en el cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura.

Trastornos renales y urinarios: hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, fatiga, dolor en el pecho, dolor, edema periférico, edema.

Exploraciones complementarias: niveles aumentados de ALT y/o AST, aumento de la CPK en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas: Disfunción sexual. Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los



observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Combinaciones no recomendadas

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. La combinación no es adecuada para el tratamiento en inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fijada la concentración adecuada.

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colestasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colestasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis y dar lugar a colestasis. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.





Ácido fusídico: El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiolisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

Otras interacciones

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_{0-t} y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de

Página 7 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando la ezetimiba se coadministró con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Los ácidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Ácidos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Ácidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Ácidos omega-3.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Se sugiere de una cápsula de la concentración dada, con o sin comida. La dosis máxima recomendada de Rosuvastatina es de 40mg/día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

Cada capsula blanda contiene 10mg de Ezetimiba + 10mg de Rosuvastatina + 1g de Etil Ester Omega

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información presentada por el interesado no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable para el producto de la referencia, dado que no presenta estudios

Página 8 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



específicos con la asociación propuesta en la indicación solicitada; sino, publicaciones que corresponden a aspectos generales de enfermedad cardiovascular y a evaluaciones de los principios activos por separado. Por lo anterior, el interesado debe allegar estudios o información adicional que soporte la real utilidad de adicionar ácidos grasos omega 3 al tratamiento de pacientes con dislipidemia en los que este indicado el uso de estatinas, pues diferentes publicaciones recientes de reconocida calidad cuestionan el papel de los ácidos grasos omega 3 en la prevención primaria y secundaria del riesgo cardiovascular.

3.1.4.2 NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20147847

Radicado : 20181139996

Fecha : 13/07/2018

Interesado : A. Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Nebivolol + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Nebivolol + 25mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica:

Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.



- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Precauciones y advertencias:

Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de Nebilet Plus (Ver también Reacciones adversas).

Nebivolol

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia:

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- En pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.

- En pacientes con bloqueo aurículoventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.
- En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Metabólico/Endocrino:

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

Otros:

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia.

En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado



por un aumento del nitrógeno no-proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes (Ver interacciones). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver Interacciones). En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardíaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento.

En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.





Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Test antidopaje:

Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

Otros:

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.

En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol o de los rayos UVA artificiales.

Proteínas ligadas al yodo:

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida

Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a Nebilet plus:

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.



Clasificación de las frecuencias de los efectos adversos: frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas); poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas); no conocidas.

Nebivolol

Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas:

Trastornos del sistema inmunológico: Edema angioneurótico, hipersensibilidad (frecuencia no conocida)

Trastornos psiquiátricos: pesadillas, depresión (poco frecuente)

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, vértigo, parestesia (frecuente), síncope (muy raras)

Trastornos oculares: visión alterada (poco frecuente)

Trastornos cardíacos: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/ bloqueo AV (poco frecuente)

Trastornos vasculares: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente (poco frecuente)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea (frecuente), broncoespasmo (poco frecuente).

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, diarrea (frecuente), dispepsia, flatulencia, vómitos (poco frecuente)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash eritematoso (poco frecuente), agravamiento de la psoriasis (muy raras), urticaria. (frecuencia no conocida)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia (poco frecuente)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cansancio, edema (frecuente)



Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Hidroclorotiazida

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.

Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos cardiacos: arritmias cardiacas, palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.



Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.

Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

Nebivolol

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver Advertencias y precauciones especiales).

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular (ver Advertencias y precauciones especiales).

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a



nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación) (ver Advertencias y precauciones especiales). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones que deben usarse con precaución

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados:

El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver Advertencias y precauciones especiales). Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebilet Plus.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (medicamento antiespasmódico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos puede incrementar la caída en la presión arterial, consecuentemente, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.

Combinaciones a tener en cuenta

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).





Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpatomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpatomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco).

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

Litio:

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Nebilet Plus en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida (ver Advertencias y precauciones especiales) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos, kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

Sales de calcio:

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.



Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Nebilet Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético (ver Advertencias y precauciones especiales)

Metformina:

La metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario



aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Salicilatos:

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.

Medio de contraste yodado

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con Nebivolol e Hidroclorotiazida:

Uso concomitante a tener en cuenta

Otros medicamentos antihipertensivos:

Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol:

La administración concomitante de Nebilet Plus con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

Interacciones farmacocinéticas:

Nebivolol

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.



La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que Nebilet Plus puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).

Agentes citotóxicos:

Con el uso de hidroclorotiazida al mismo tiempo que agentes citotóxicos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Vía de administración:

Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas

Dosificación y Grupo etario:

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg y Nebilet Plus 5 mg/25 mg están indicados para el tratamiento de la hipertensión esencial.

Adultos:

La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día.

Pacientes con insuficiencia renal:

Nebilet Plus no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (ver también Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales)

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por lo tanto, la administración de Nebilet Plus en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.



Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de Nebilet Plus en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto no se recomienda el uso en niños y adolescentes

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181139996
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181139996

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 comprimido recubierto contiene 5mg de Nebivolol + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Nebivolol + 25mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial, cuando no resulta suficiente una monoterapia con nebivolol o hidroclorotiazida.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Precauciones y advertencias:

Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de Nebilet Plus.

Nebivolol

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia:

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ej. en 1-2 semanas. Si

es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- En pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.
- En pacientes con bloqueo aurículoventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.
- En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Metabólico/Endocrino:

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

Otros:

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.



Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia.

En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento del nitrógeno no-proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la

Página 25 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardiaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento.

En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Test antidopaje:

Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

Otros:

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.

En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol o de los rayos UVA artificiales.

Proteínas ligadas al yodo:

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida



Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a Nebilet plus:

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

Clasificación de las frecuencias de los efectos adversos: frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas); poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas); no conocidas.

Nebivolol

Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas:

Trastornos del sistema inmunológico: Edema angioneurótico, hipersensibilidad (frecuencia no conocida)

Trastornos psiquiátricos: pesadillas, depresión (poco frecuente)

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, vértigo, parestesia (frecuente), síncope (muy raras)

Trastornos oculares: visión alterada (poco frecuente)

Trastornos cardíacos: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/ bloqueo AV (poco frecuente)

Trastornos vasculares: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente (poco frecuente)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea (frecuente), broncoespasmo (poco frecuente).

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, diarrea (frecuente), dispepsia, flatulencia, vómitos (poco frecuente)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash eritematoso (poco frecuente), agravamiento de la psoriasis (muy raras), urticaria. (frecuencia no conocida)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia (poco frecuente)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cansancio, edema (frecuente)

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Hidroclorotiazida

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.

Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo



Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas, palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción erétil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.

Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

Nebivolol

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Combinaciones no recomendadas:



Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones que deben usarse con precaución

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados:

El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebilet Plus.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (medicamento antiespasmódico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos puede incrementar la caída en la presión arterial, consecuentemente, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.

Combinaciones a tener en cuenta



Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpatomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpatomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco).

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

Litio:

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Nebiliet Plus en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o

derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

Sales de calcio:

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Nebilet Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.



Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Metformina:

La metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Salicilatos:

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.

Medio de contraste yodado

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con Nebivolol e Hidroclorotiazida:



Uso concomitante a tener en cuenta

Otros medicamentos antihipertensivos:

Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol:

La administración concomitante de Nebilet Plus con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

Interacciones farmacocinéticas:

Nebivolol

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que Nebilet Plus puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.

Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).

Agentes Agentes citotóxicos:

Con el uso de hidroclorotiazida al mismo tiempo que agentes citotóxicos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Vía de administración:



Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas

Dosificación y Grupo etario:

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg y Nebilet Plus 5 mg/25 mg están indicados para el tratamiento de la hipertensión esencial.

Adultos:

La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día.

Pacientes con insuficiencia renal:

Nebilet Plus no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por lo tanto, la administración de Nebilet Plus en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de Nebilet Plus en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto no se recomienda el uso en niños y adolescentes

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. BYDUREON® BCise

Expediente : 20147331
Radicado : 20181130777
Fecha : 29/06/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2mg de Exenatida

Forma farmacéutica:

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones:

Bydureon está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a exenatida o alguno de los componentes del producto

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia renal de moderada a grave.

Ha habido eventos poco comunes de alteración de la función renal con exenatida, que incluyen aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, que a veces requieren hemodiálisis.

Su uso no se recomienda en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.





Se han notificado casos espontáneos de pancreatitis aguda con Bydureon. Al empezar el tratamiento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes sobre el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, el producto debe suspenderse; si se confirma la pancreatitis aguda, no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

El uso concomitante de una formulación de exenatida de liberación inmediata y de liberación prolongada no se ha estudiado y no se recomienda.

Se han notificado espontáneamente casos de aumento de INR, con el uso concomitante de warfarina y exenatida.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada con el uso de una sulfonilurea, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

Los pacientes con pérdida de peso rápida deben controlarse para detectar signos y síntomas de coleditiasis.

Después de la interrupción, el efecto de Bydureon puede continuar a medida que disminuyen los niveles plasmáticos de exenatida en 10 semanas

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas principalmente (8%), la cual tendió a disminuir con el tiempo). Dolor de cabeza (4%) y reacciones en el lugar de la inyección, como prurito (3%) y eritema (2%). Adicionalmente, hipoglucemia con una sulfonilurea ocurrió muy frecuentemente (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas mas abajo). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla 1, mas abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon BCise identificadas en los ensayos clínicos.

El conjunto de datos de ensayos clínicos combinados comprende dos estudios de fase 3 de 6 a 12 meses de duración, controlados con comparador. Las fases de seguimiento y extensión de los estudios estan incluidas. Tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio solos, o en combinación con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de agentes hipoglucemiantes orales. Eventos

Página 37 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





adversos que han sido observados con exenatida de liberación prolongada pero no en los estudios clínicos de con Bydureon BCise también están incluidos en la Tabla1.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas Bydureon BCise identificadas en ensayos clínicos





Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición ¹					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción anafiláctica ²				X		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea) ^{5,6,7}	X					
Hipoglucemia (sin sulfonilurea) ^{5,6,7}			X			
Hipoglucemia (con insulina)		X				
Disminución del apetito			X			
Deshidratación			X			
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea		X				
Mareos		X				
Disgeusia			X			
Somnolencia ²			X			
Trastornos gastrointestinales						
Nauseas ⁵		X				
Diarrea		X				
Vómitos		X				
Constipación		X				
Dispepsia		X				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X ¹				
Distensión abdominal		X				
Dolor abdominal		X				
Flatulencia			X			
Pancreatitis aguda			X			
Erucción ²			X			



Obstrucción intestinal ²			X			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Urticaria			X			
Hiperhidrosis			X			
Erupción macular y papular			X			X ⁴
Prurito			X			
Alopecia ²			X			
Angioedema ⁹						X
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección ⁹						X
Trastornos renales y urinarios						
Alteración de la función renal ⁸			X			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Prurito en el lugar de la inyección ⁵		X				
Fatiga		X				
Eritema en el lugar de la inyección ⁵		X				
Reacción en el lugar de la inyección ⁵			X			
Astenia			X			
Erupción en el lugar de la inyección ⁵			X			
Sensación de nerviosismo ²				X		
Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional ⁹ .						X

¹ Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados (n=526), al menos que sea indicado lo contrario. Incluye seguimiento dentro de los setenta días después

² Frecuencia basada en los datos de doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total

³ Con base en eventos hipoglucémicos que 1. Den como resultado pérdida de consciencia, convulsión o coma que se resuelvan después de administrar glucagón o glucosa, O 2. Requieran asistencia de terceros para resolverse debido a alteración de la consciencia o comportamiento y tengan un valor de glucosa <54 mg/dL (3 mmol/L), O 3.



Resulten en síntomas compatibles con hipoglucemia, con glucosa concomitante <54 mg/dL (3 mmol/L) previamente al tratamiento.

⁴ Frecuencia reportada desde el período de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada adicionada a insulina glargina (N=232).

⁵ Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas abajo.

⁶ Frecuencias reportadas en datos conjuntos de periodos controlados de dos estudios clínicos fase 3 (n = 410).

⁷ Basado en eventos hipoglucémicos que tienen síntomas consistentes con hipoglucemia con un valor de glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento..

⁸ Incluye falla renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica.

⁹ Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se produjeron eventos de hipoglucemia grave con Bydureon BCise. La incidencia global de hipoglucemia menor fue de 6,3 %. Esta incidencia aumentó cuando se usó en combinación con una sulfonilúrea (26,1 %) en comparación con su uso sin sulfonilúrea (0,9 %). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada con el uso de una sulfonilúrea, se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de la sulfonilúrea.

Al adicionar exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no se requirió ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas en la incidencia de episodios hipoglucémicos comparada con la insulina. No se produjeron episodios de hipoglucemia grave en el grupo tratado con exenatida de liberación prolongada en comparación con el grupo que recibió insulina.

Náuseas

La reacción adversa gastrointestinal reportada con mayor frecuencia fueron náuseas. Durante el período controlado del estudio clínico que comparó a Bydureon BCise con exenatida de liberación inmediata, se reportaron náuseas en el 9,6 % y 20,5 % de pacientes en cada grupo. En general, el 9,3 % de los pacientes tratados con Bydureon BCise reportó náuseas durante el período controlado de los estudios clínicos. La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves a moderados, asociados con el inicio del tratamiento y disminuyeron con el transcurso del tiempo.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el período controlado de los estudios clínicos, se observaron reacciones en el sitio de inyección con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bydureon BCise versus pacientes tratados con comparador (24 % versus 4 % con exenatida de liberación inmediata). Estas reacciones en el sitio de inyección fueron generalmente leves y habitualmente no condujeron a discontinuación del medicamento del estudio. Los pacientes pueden ser tratados para aliviar los síntomas, continuando al mismo



tiempo el tratamiento. Las inyecciones subsiguientes se deben aplicar en un sitio de inyección diferente cada semana. En la experiencia posterior a la comercialización de exenatida de liberación prolongada, se han reportado casos de abscesos y celulitis en el sitio de inyección.

En estudios clínicos se observaron con frecuencia nódulos subcutáneos en el sitio de inyección, compatibles con las propiedades conocidas de las presentaciones en microesferas de polímero poli (D,L láctico co glicólico). La mayoría de los nódulos individuales no interfirieron con la participación en el estudio y desaparecieron con el transcurso del tiempo.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida.

Aproximadamente el 42 % de los pacientes desarrolló títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 32 % de los pacientes desarrolló títulos altos de anticuerpos en algún momento durante los estudios. El porcentaje de estos sujetos con títulos de anticuerpos positivos, en particular títulos elevados, alcanzó su pico aproximadamente a las 8 a 16 semanas de dosificación y luego disminuyó con el transcurso del tiempo. En el punto final del estudio, aproximadamente el 43 % de los pacientes tenía títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 14 % de los pacientes tenía títulos altos de anticuerpos. En general, el nivel de control glicémico (HbA1c) en pacientes tratados con Bydureon BCise, con títulos bajos de anticuerpos en la última visita (1,1 % a 1,5 %), fue comparable al observado en aquellos sin títulos de anticuerpos (1,1 % a 1,4 %). Aunque los pacientes con títulos elevados de anticuerpos en la última visita tuvieron una respuesta atenuada de la HbA1c, las reducciones de la HbA1c en estos pacientes fueron clínicamente relevantes (0,6 % a 0,7 %).

Entre los pacientes tratados con Bydureon BCise, evaluables para anticuerpos (N = 393), la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el sitio de inyección (más comúnmente nódulo en el sitio de inyección), durante los dos estudios, fue de aproximadamente 20 %. Estas reacciones se observaron con menor frecuencia en pacientes negativos para anticuerpos (16 %) y en pacientes con títulos bajos de anticuerpos (16 %) comparados con los que tenían títulos altos de anticuerpos (27 %).

Pérdida de peso rápida

En un estudio de 30 semanas, aproximadamente un 3 % (n = 4/148) de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana).



Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observó un aumento en la media de la frecuencia cardíaca (FC) de 2,4 latidos por minuto (lpm) desde el nivel inicial (74 lpm) en el período controlado de los estudios clínicos de Bydureon BCise. El quince por ciento de pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada tuvo incrementos en la media de la FC ≥ 10 lpm; aproximadamente el 5 % a 10 % de sujetos dentro de los otros grupos de tratamiento tuvo aumentos de la media de la FC ≥ 10 bpm.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Sulfonilureas

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas.

Vaciado gástrico

Los resultados de un estudio utilizando paracetamol como marcador del vaciado gástrico sugieren que el efecto de exenatida de liberación prolongada para enlentecer el vaciado gástrico es leve y no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico.

Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con exenatida de liberación prolongada, no se observaron cambios significativos en el AUC del paracetamol en comparación con el periodo control. La Cmax del paracetamol disminuyó un 16 % (en ayunas) y un 5 % (después de comer) y el tmax aumentó de aproximadamente 1 hora en el período control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer).

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 μ g de exenatida de liberación inmediata, pero no exenatida de liberación prolongada:

Warfarina

Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el tmax de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la Cmax o el AUC. Se ha notificado un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación inmediata. Se



debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol.

Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa:

Al administrar exenatida de liberación inmediata concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg), los valores de AUC y Cmax de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40 % y 28 % respectivamente, y el tmax se retrasó aproximadamente 4 h en comparación con la administración de lovastatina sola. En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30 semanas con exenatida de liberación inmediata, el uso concomitante de exenatida y de inhibidores de la HMG CoA reductasa no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos. No se requiere un ajuste predeterminado de la dosis, sin embargo, se debe vigilar adecuadamente el perfil lipídico.

Digoxina y lisinopril

En los estudios de interacción del efecto de exenatida de liberación inmediata sobre digoxina y lisinopril no se observaron efectos clínicamente relevantes en la Cmax o en el AUC, sin embargo se observó un retraso de aproximadamente 2 horas en el tmax.

Etinil estradiol y levonorgestrel

La administración de una combinación de anticonceptivos orales (30 µg de etinil estradiol y 150 µg de levonorgestrel) una hora antes de exenatida de liberación inmediata no alteró el AUC, ni la Cmax o la Cmin del etinil estradiol ni del levonorgestrel. La administración de los anticonceptivos orales 35 minutos después de exenatida no afectó al AUC, pero provocó una reducción de la Cmax de etinil estradiol de un 45 %, una reducción de la Cmax de levonorgestrel de un 27 41 % y un retraso en el tmax de 2 4 h debido a un retraso en el vaciado gástrico. La reducción en la Cmax es de escasa relevancia clínica y no es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos.

Vía de administración:

Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana.

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen o Bydureon BCise) pueden experimentar

Página 44 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambian entre productos de exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen y Bydureon BCise) pueden hacerlo, sin un efecto relevante sobre las concentraciones de glucosa en sangre.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis haya sido administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la próxima dosis programada sea al menos 3 días después. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis programada es en 1 o 2 días después, el paciente no debe administrar la dosis omitida, en lugar debe reanudar exenatida de liberación prolongada el día elegido de inyección.

El uso de este producto no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida de liberación prolongada se inicia un tratamiento hipoglucemiante diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada del producto.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada.

Insuficiencia renal





No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada. No se recomienda el uso de Bydureon en estos pacientes.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de exenatida de liberación prolongada en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Uso subcutáneo

Exenatida de liberación prolongada es administrado por el propio paciente. Cada Pen-Prellenado debe ser usado por una única persona y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes. El paciente debe seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario” incluidas en la caja.

Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de que el medicamento esté completamente mezclado.

Cuando se utiliza conjuntamente con insulina, exenatida de liberación prolongada y la insulina deben ser administrados como dos inyecciones separadas

Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003869706 V1.0
- Información para prescribir Clave 1-2018. Fecha de preparación de la versión: Junio 2018

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 dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2mg de exenatida

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones: Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona e insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a exenatida o alguno de los componentes del producto

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia renal de moderada a grave.

Ha habido eventos poco comunes de alteración de la función renal con exenatida, que incluyen aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, que a veces requieren hemodiálisis.

Su uso no se recomienda en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.



Se han notificado casos espontáneos de pancreatitis aguda con Bydureon. Al empezar el tratamiento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes sobre el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, el producto debe suspenderse; si se confirma la pancreatitis aguda, no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

El uso concomitante de una formulación de exenatida de liberación inmediata y de liberación prolongada no se ha estudiado y no se recomienda.

Se han notificado espontáneamente casos de aumento de INR, con el uso concomitante de warfarina y exenatida.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada con el uso de una sulfonilurea, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

Los pacientes con pérdida de peso rápida deben controlarse para detectar signos y síntomas de colestiasis.

Después de la interrupción, el efecto de Bydureon puede continuar a medida que disminuyen los niveles plasmáticos de exenatida en 10 semanas

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas principalmente (8%), la cual tendió a disminuir con el tiempo). Dolor de cabeza (4%) y reacciones en el lugar de la inyección, como prurito (3%) y eritema (2%). Adicionalmente, hipoglucemia con una sulfonilurea ocurrió muy frecuentemente. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla 1, mas abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon BCise identificadas en los ensayos clínicos.

El conjunto de datos de ensayos clínicos combinados comprende dos estudios de fase 3 de 6 a 12 meses de duración, controlados con comparador. Las fases de seguimiento y extensión de los estudios estan incluidas. Tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio solos, o en combinación con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de agentes hipoglucemiantes orales. Eventos adversos que han sido observados con exenatida de liberación



prolongada pero no en los estudios clínicos de con Bydureon BCise también están incluidos en la Tabla1.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas Bydureon BCise identificadas en ensayos clínicos



Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición ¹					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción anafiláctica ²				X		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea) ^{5,6,7}	X					
Hipoglucemia (sin sulfonilurea) ^{5,6,7}			X			
Hipoglucemia (con insulina)		X				
Disminución del apetito			X			
Deshidratación			X			
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea		X				
Mareos		X				
Disgeusia			X			
Somnolencia ²			X			
Trastornos gastrointestinales						
Nauseas ⁵		X				
Diarrea		X				
Vómitos		X				
Constipación		X				
Dispepsia		X				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X ¹				
Distensión abdominal		X				
Dolor abdominal		X				
Flatulencia			X			
Pancreatitis aguda			X			



Eructación ²			X			
Obstrucción intestinal ²			X			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Urticaria			X			
Hiperhidrosis			X			
Erupción macular y papular			X			X ⁴
Prurito			X			
Alopecia ²			X			
Angioedema ⁹						X
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección ⁹						X
Trastornos renales y urinarios						
Alteración de la función renal ⁸			X			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Prurito en el lugar de la inyección ⁵		X				
Fatiga		X				
Eritema en el lugar de la inyección ⁵		X				
Reacción en el lugar de la inyección ⁵			X			
Astenia			X			
Erupción en el lugar de la inyección ⁵			X			
Sensación de nerviosismo ²				X		
Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional ⁹ .						X

¹ Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados (n=526), al menos que sea indicado lo contrario. Incluye seguimiento dentro de los setenta días después

² Frecuencia basada en los datos de doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total

³ Con base en eventos hipoglucémicos que 1. Den como resultado pérdida de consciencia, convulsión o coma que se resuelvan después de administrar glucagón o glucosa, O 2. Requieran asistencia de terceros para resolverse debido a alteración de la consciencia o comportamiento y tengan un valor de glucosa <54 mg/dL (3 mmol/L), O 3. Resulten en síntomas compatibles con hipoglicemia, con glucosa concomitante <54 mg/dL (3 mmol/L) previamente al tratamiento.

⁴ Frecuencia reportada desde el período de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada adicionada a insulina glargina (N=232).

⁵ Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas abajo.

⁶ Frecuencias reportadas en datos conjuntos de periodos controlados de dos estudios clínicos fase 3 (n = 410).

⁷ Basado en eventos hipoglucémicos que tienen síntomas consistentes con hipoglicemia con un valor de glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento..

⁸ Incluye falla renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica.

⁹ Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se produjeron eventos de hipoglicemia grave con Bydureon BCise. La incidencia global de hipoglicemia menor fue de 6,3 %. Esta incidencia aumentó cuando se usó en combinación con una sulfonilúrea (26,1 %) en comparación con su uso sin sulfonilúrea (0,9 %). Para reducir el riesgo de hipoglicemia asociada con el uso de una sulfonilúrea, se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de la sulfonilúrea.

Al adicionar exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no se requirió ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas en la incidencia de episodios hipoglucémicos comparada con la insulina. No se produjeron episodios de hipoglicemia grave en el grupo tratado con exenatida de liberación prolongada en comparación con el grupo que recibió insulina.

Náuseas

La reacción adversa gastrointestinal reportada con mayor frecuencia fueron náuseas. Durante el período controlado del estudio clínico que comparó a Bydureon BCise con exenatida de liberación inmediata, se reportaron náuseas en el 9,6 % y 20,5 % de pacientes en cada grupo. En general, el 9,3 % de los pacientes tratados con Bydureon BCise reportó náuseas durante el período controlado de los estudios clínicos. La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves a moderados, asociados con el inicio del tratamiento y disminuyeron con el transcurso del tiempo.

Reacciones en el lugar de la inyección



Durante el período controlado de los estudios clínicos, se observaron reacciones en el sitio de inyección con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bydureon BCise versus pacientes tratados con comparador (24 % versus 4 % con exenatida de liberación inmediata). Estas reacciones en el sitio de inyección fueron generalmente leves y habitualmente no condujeron a discontinuación del medicamento del estudio. Los pacientes pueden ser tratados para aliviar los síntomas, continuando al mismo tiempo el tratamiento. Las inyecciones subsiguientes se deben aplicar en un sitio de inyección diferente cada semana. En la experiencia posterior a la comercialización de exenatida de liberación prolongada, se han reportado casos de abscesos y celulitis en el sitio de inyección.

En estudios clínicos se observaron con frecuencia nódulos subcutáneos en el sitio de inyección, compatibles con las propiedades conocidas de las presentaciones en microesferas de polímero poli (D,L láctico co glicólico). La mayoría de los nódulos individuales no interfirieron con la participación en el estudio y desaparecieron con el transcurso del tiempo.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida.

Aproximadamente el 42 % de los pacientes desarrolló títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 32 % de los pacientes desarrolló títulos altos de anticuerpos en algún momento durante los estudios. El porcentaje de estos sujetos con títulos de anticuerpos positivos, en particular títulos elevados, alcanzó su pico aproximadamente a las 8 a 16 semanas de dosificación y luego disminuyó con el transcurso del tiempo. En el punto final del estudio, aproximadamente el 43 % de los pacientes tenía títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 14 % de los pacientes tenía títulos altos de anticuerpos. En general, el nivel de control glicémico (HbA1c) en pacientes tratados con Bydureon BCise, con títulos bajos de anticuerpos en la última visita (1,1 % a 1,5 %), fue comparable al observado en aquellos sin títulos de anticuerpos (1,1 % a 1,4 %). Aunque los pacientes con títulos elevados de anticuerpos en la última visita tuvieron una respuesta atenuada de la HbA1c, las reducciones de la HbA1c en estos pacientes fueron clínicamente relevantes (0,6 % a 0,7 %).

Entre los pacientes tratados con Bydureon BCise, evaluables para anticuerpos (N = 393), la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el sitio de inyección (más comúnmente nódulo en el sitio de inyección), durante los dos





estudios, fue de aproximadamente 20 %. Estas reacciones se observaron con menor frecuencia en pacientes negativos para anticuerpos (16 %) y en pacientes con títulos bajos de anticuerpos (16 %) comparados con los que tenían títulos altos de anticuerpos (27 %).

Pérdida de peso rápida

En un estudio de 30 semanas, aproximadamente un 3 % ($n = 4/148$) de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana).

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observó un aumento en la media de la frecuencia cardíaca (FC) de 2,4 latidos por minuto (lpm) desde el nivel inicial (74 lpm) en el período controlado de los estudios clínicos de Bydureon BCise. El quince por ciento de pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada tuvo incrementos en la media de la FC ≥ 10 lpm; aproximadamente el 5 % a 10 % de sujetos dentro de los otros grupos de tratamiento tuvo aumentos de la media de la FC ≥ 10 bpm.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Sulfonilureas

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas.

Vaciado gástrico

Los resultados de un estudio utilizando paracetamol como marcador del vaciado gástrico sugieren que el efecto de exenatida de liberación prolongada para enlentecer el vaciado gástrico es leve y no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico.

Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con exenatida de liberación prolongada, no se observaron cambios significativos en el AUC del paracetamol



en comparación con el periodo control. La Cmax del paracetamol disminuyó un 16 % (en ayunas) y un 5 % (después de comer) y el tmax aumentó de aproximadamente 1 hora en el período control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer).

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida de liberación inmediata, pero no exenatida de liberación prolongada:

Warfarina

Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el tmax de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la Cmax o el AUC. Se ha notificado un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación inmediata. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol.

Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa:

Al administrar exenatida de liberación inmediata concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg), los valores de AUC y Cmax de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40 % y 28 % respectivamente, y el tmax se retrasó aproximadamente 4 h en comparación con la administración de lovastatina sola. En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30 semanas con exenatida de liberación inmediata, el uso concomitante de exenatida y de inhibidores de la HMG CoA reductasa no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos. No se requiere un ajuste predeterminado de la dosis, sin embargo, se debe vigilar adecuadamente el perfil lipídico.

Digoxina y lisinopril

En los estudios de interacción del efecto de exenatida de liberación inmediata sobre digoxina y lisinopril no se observaron efectos clínicamente relevantes en la Cmax o en el AUC, sin embargo se observó un retraso de aproximadamente 2 horas en el tmax.

Etinil estradiol y levonorgestrel

La administración de una combinación de anticonceptivos orales (30 µg de etinil estradiol y 150 µg de levonorgestrel) una hora antes de exenatida de liberación inmediata no alteró el AUC, ni la Cmax o la Cmin del etinil estradiol ni del levonorgestrel. La administración de los anticonceptivos orales 35 minutos después de exenatida no afectó al AUC, pero provocó una reducción de la Cmax de etinil estradiol de un 45 %, una reducción de la Cmax de levonorgestrel de un 27 41 % y un retraso en el tmax de 2 4 h debido a un retraso en el vaciado



gástrico. La reducción en la Cmax es de escasa relevancia clínica y no es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos.

Vía de administración:

Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana.

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen o Bydureon BCise) pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambian entre productos de exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen y Bydureon BCise) pueden hacerlo, sin un efecto relevante sobre las concentraciones de glucosa en sangre.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis haya sido administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la próxima dosis programada sea al menos 3 días después. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis programada es en 1 o 2 días después, el paciente no debe administrar la dosis omitida, en lugar debe reanudar exenatida de liberación prolongada el día elegido de inyección.



El uso de este producto no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida de liberación prolongada se inicia un tratamiento hipoglucemiante diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada del producto.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad. La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada. No se recomienda el uso de Bydureon en estos pacientes.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de exenatida de liberación prolongada en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Uso subcutáneo

Exenatida de liberación prolongada es administrado por el propio paciente. Cada Pen-prellenado debe ser usado por una única persona y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los



pacientes. El paciente debe seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario” incluidas en la caja.

Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de que el medicamento esté completamente mezclado.

Cuando se utiliza conjuntamente con insulina, exenatida de liberación prolongada y la insulina deben ser administrados como dos inyecciones separadas

Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

La Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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.

3.1.5.2. RESPIROL®

Expediente : 20138810
Radicado : 2017187633 / 20181124677
Fecha : 21/06/2018
Interesado : Laboratorios Bussie S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de Respirol ® contiene Desloratadina 2.5 mg + Fenilefrina Clorhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:
Resfriado comun**



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria y en pacientes que reciban tratamiento con IMAOS o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento. Pacientes con hipertensión severa o enfermedad coronaria severa y en quienes han presentado hipersensibilidad o idiosincrasia respectiva de sus componentes, de agentes adrenérgicos o de otros fármacos de estructura química similar. Niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Desloratadina:

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria, sin embargo se recomienda hacer un llamado al cuidado en los pacientes que requieran ánimo vigilante.

Embarazo:

Los datos en mujeres embarazadas indican que desloratadina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Desloratadina durante el embarazo.

Lactancia:

Se ha detectado desloratadina en recién nacidos lactantes de madres tratadas. Se desconoce el efecto de desloratadina en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Desloratadina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: No hay datos disponibles sobre la fertilidad masculina y femenina.

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de desloratadina tabletas en niños menores de 12 años de edad y de desloratadina Jarabe en niños menores de 6 meses de edad.

Fenilefrina:

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con patologías vasculares oclusivas Incluyendo el Fenómeno de Raynaud. No tome más de 7 días, a menos que su médico esté de acuerdo.

Embarazo y lactancia:



La seguridad de este medicamento durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida, pero en vista de una posible asociación de anomalías fetales con la exposición a la fenilefrina durante el primer trimestre, el uso del producto durante el embarazo debe ser evitado. Además, debido a que la fenilefrina puede reducir la perfusión placentaria, el producto no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de pre-eclampsia. En vista de la falta de datos sobre el uso de fenilefrina durante la lactancia, este medicamento no debe usarse durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se conocen efectos adversos.

Reacciones Adversas:

Desloratadina:

Los efectos adversos descritos son similares a los grupos que recibieron placebo, siendo más frecuentes en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica.

Los efectos adversos más frecuentes que el placebo son: Sequedad oral, faringitis, somnolencia, fatiga y dismenorrea. Menos frecuentes fue Cefalea, náuseas, fatiga, mialgias, mareo, somnolencia y dispepsia.

Otros efectos reportados en pacientes entre los 6 a 11 meses fueron fiebre, diarrea, irritabilidad, tos, bronquitis, otitis media, vómito, anorexia, insomnio, rinorrea, eritema y náuseas.

Excepcionalmente, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, erupción cutánea, edema, prurito y taquicardia.

Metabolizadores lentos de desloratadina pueden ser más susceptibles de efectos secundarios.

Fenilefrina:

Los efectos adversos pueden incluir taquicardia, arritmias cardíacas, palpitaciones, Hipertensión, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y ocasionalmente retención urinaria en hombres.

Interacciones:

Desloratadina:

El potencial de interacciones farmacocinética con desloratadina son debido al uso de medicamentos que afectan el sistema enzimático microsomal hepático como: azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, fluoxetina, dado que incrementan los niveles séricos de desloratadina y su metabolito activo sin tener significado clínico. No se han descritos interacción con alcohol, alimentos incluido el jugo de toronja.



Fenilefrina:

No se debe administrar a pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro de los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento. Puede potenciar los efectos de los fármacos anticolinérgicos como los antidepresivos tricíclicos. Puede incrementar la posibilidad de arritmias en pacientes digitalizados. Puede potenciar los efectos cardiovasculares de otras aminas simpaticomiméticas (por ejemplo, descongestionantes).

Este medicamento no debe tomarse junto con vasodilatadores, betabloqueantes o Inductores enzimáticos tales como alcohol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y Adolescentes Mayores de 12 años: Tomar 1 tableta cada 12 horas vía oral.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006959 emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.5.1. Con el fin de continuar con el proceso de 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. 20181124677
- Ficha Médica allegada mediante radicado No. 20181124677

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta de Respirol® contiene Desloratadina 2.5 mg + Fenilefrina Clorhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:



Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria y en pacientes que reciban tratamiento con IMAOS o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento. Pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular y en quienes han presentado hipersensibilidad o idiosincrasia respectiva de sus componentes, de agentes adrenérgicos o de otros fármacos de estructura química similar. Niños menores de 12 años. Hipertiroidismo. Enfermedad cerebrovascular.

Precauciones y advertencias:

Desloratadina:

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria, sin embargo se recomienda hacer un llamado al cuidado en los pacientes que requieran ánimo vigilante.

Embarazo:

Los datos en mujeres embarazadas indican que desloratadina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Desloratadina durante el embarazo.

Lactancia:

Se ha detectado desloratadina en recién nacidos lactantes de madres tratadas. Se desconoce el efecto de desloratadina en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Desloratadina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: No hay datos disponibles sobre la fertilidad masculina y femenina. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de desloratadina tabletas en niños menores de 12 años de edad y de desloratadina Jarabe en niños menores de 6 meses de edad.

Fenilefrina:

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con patologías vasculares oclusivas Incluyendo el Fenómeno de Raynaud. No tome más de 7 días, a menos que su médico esté de acuerdo.

Embarazo y lactancia:



La seguridad de este medicamento durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida, pero en vista de una posible asociación de anomalías fetales con la exposición a la fenilefrina durante el primer trimestre, el uso del producto durante el embarazo debe ser evitado. Además, debido a que la fenilefrina puede reducir la perfusión placentaria, el producto no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de pre-eclampsia. En vista de la falta de datos sobre el uso de fenilefrina durante la lactancia, este medicamento no debe usarse durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se conocen efectos adversos.

Reacciones Adversas:

Desloratadina:

Los efectos adversos descritos son similares a los grupos que recibieron placebo, siendo más frecuentes en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica.

Los efectos adversos más frecuentes que el placebo son: Sequedad oral, faringitis, somnolencia, fatiga y dismenorrea. Menos frecuentes fue Cefalea, náuseas, fatiga, mialgias, mareo, somnolencia y dispepsia.

Otros efectos reportados en pacientes entre los 6 a 11 meses fueron fiebre, diarrea, irritabilidad, tos, bronquitis, otitis media, vomito, anorexia, insomnio, rinorrea, eritema y náuseas.

Excepcionalmente, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, erupción cutánea, edema, prurito y taquicardia.

Metabolizadores lentos de desloratadina pueden ser más susceptibles de efectos secundarios.

Fenilefrina:

Los efectos adversos pueden incluir taquicardia, arritmias cardíacas, palpitaciones, Hipertensión, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y ocasionalmente retención urinaria en hombres.

Interacciones:

Desloratadina:

El potencial de interacciones farmacocinética con desloratadina son debido al uso de medicamentos que afectan el sistema enzimático microsomal hepático como: azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, fluoxetina, dado que incrementan los niveles séricos de desloratadina y su metabolito activo sin





tener significado clínico. No se han descritos interacción con alcohol, alimentos incluido el jugo de toronja.

Fenilefrina:

No se debe administrar a pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro de los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento. Puede potenciar los efectos de los fármacos anticolinérgicos como los antidepresivos tricíclicos. Puede incrementar la posibilidad de arritmias en pacientes digitalizados. Puede potenciar los efectos cardiovasculares de otras aminas simpaticomiméticas (por ejemplo, descongestionantes).

Este medicamento no debe tomarse junto con vasodilatadores, betabloqueantes o Inductores enzimáticos tales como alcohol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y Adolescentes Mayores de 12 años: Tomar 1 tableta cada 12 horas vía oral.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda negar la información para prescribir y la ficha médica para el producto de la referencia puesto que no se ajustan al presente concepto.

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

3.1.5.3. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155/20181063862
Fecha : 04/04/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S



Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación.

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática

Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir....

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).

- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.

- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.

- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.

- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:





- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis que no superen cada una los 10 mg/kg por toma.

En niños:

10 mg/kg por vía oral, cada 4 a 6 horas según sea necesario para no exceder 6 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 32,7 a 43,2 kg (11 a 12 años): 1 sachet por 325 mg vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Condición de venta: Venta Libre



Historial comercial: Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) se comercializa en países como Chile bajo el nombre comercial de Xumadol®. En España está el paracetamol KERN PHARMA granulado. También en España están: el PARACETAMOL ALTER EFG Granulado efervescente; la COULDINA granulado; el GELOCATIL sobres contiene 500 mg de paracetamol en granulado. En Colombia se encuentran granulados en sachet, pero en mezclas para la gripe.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003293 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto debido a que la Sala mediante Acta No. 01 Primera Parte SEMNIMB 2018, numeral 3.4.2., amplió el rango de dosificación pediátrico, al cual el interesado debe ajustarse.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. ALPHALAN ®

Expediente : 20147360
Radicado : 20181131296
Fecha : 29/06/2018
Interesado : AL PHARMA S.A.

Composición: Cada 15 mL contiene 50 mg de Melfalan Clorhidrato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, Retinoblastoma, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal debido a que pueden presentar supresión medular urémica, embarazo, uso concomitante con otros medicamentos o procedimientos que deprima la médula ósea.



Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Generales: en todos los casos en que el uso de Melfalán para la inyección se considere para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y la utilidad del fármaco contra el riesgo de eventos adversos. Melfalán se debe utilizar con la precaución extrema en los pacientes cuya reserva de la médula pudo haber sido comprometida por la irradiación o la quimioterapia previa. La reducción de la dosis debe ser considerada en pacientes con insuficiencia renal Insuficiencia recibiendo IV Melfalán. En un ensayo, aumento La supresión de la médula ósea se observó en pacientes con los niveles BUN ≥ 30 mg/dL. Una reducción del 50% con el IV Melfalán. La dosis redujo la incidencia severa de la médula ósea, la supresión en la última parte de este estudio. Se debe evitar la administración de vacunas vivas a pacientes inmunocomprometidos.

Advertencias: Melfalan inyectable puede causar los daños en el tejido debido a extravasación, por consiguiente, no debe administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que el Melfalán para inyección debe administrarse inyectando lentamente en una vía rápida de infusión intravenosa a través de un puerto de inyección, o a través de una vía central.

El Ajuste y dosificación de Melfalán, debe ser administrado cuidadosamente bajo supervisión de médicos experimentados que están familiarizados con las acciones del medicamento y las posibles complicaciones derivadas de su uso.

Al igual que con otros medicamentos con mostaza nitrogenada, la dosificación excesiva produce una marcada supresión de médula ósea. La supresión de la Médula ósea es la toxicidad más importante asociada con Melfalán para Inyección en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la las siguientes pruebas se deben realizar al comienzo de la terapia y antes de cada dosis posterior de Melfalán para Inyección: los recuentos sanguíneos son esenciales para determinar la dosis óptima y para evitar la toxicidad Ajuste de dosis sobre la base de sangre cuenta en el nadir y día de tratamiento debe ser considerado.

Las reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia tienen ocurrir en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron el Formulación IV. Estas las reacciones usualmente ocurren después de múltiples cursos de tratamiento.

El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminado inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a discreción del médico. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser





readministrado ya que la hipersensibilidad también se han reportado reacciones con Melfalán oral.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad adecuados y bien controlados en animales. Sin embargo, la administración intraperitoneal del (IP) de Melfalán en ratas (5,4 a 10,8 mg/m²) y en ratones (2,25 a 4,5 mg/m²) 3 veces por semana para 6 meses seguidos por 12 meses de la observación de la poste-dosis producido el sarcoma peritoneal y los tumores del pulmón, respectivamente.

Mutagenesis: Se ha mostrado que Melfalán causa cromátida o daño del cromosoma en seres humanos. La administración intramuscular de Melfalán en 6 y 60 mg/m² produjo aberraciones estructurales del cromátida y de los cromosomas en las células de la médula de ratas Wistar.

Deterioro de la fertilidad: Melfalán causa la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, dando como resultado amenorrea en un número significativo de pacientes. La supresión testicular reversible e irreversible también se ha divulgado.

Embarazo: la categoría D. Melfalán del embarazo puede causar daño fetal cuando está administrado a una mujer embarazada. Mientras que los estudios animales adecuados de no se han conducido con el intravenoso Melfalán, oral (6 a 18 mg/m²/Day por 10 días) y la administración del IP (18 mg/m²) en ratas era embriofetal y teratogénicos.

Las malformaciones resultantes del Melfalán incluyen alteraciones del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele) y ojos (anoftalmia y microftalmos), reducción de la mandíbula y la cola, así como hepatocele (exomfalia). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

La siguiente información sobre reacciones adversas se basa en datos de la administración oral y de Melfalán IV como agente único, usando varios programas de dosis diferentes para tratamiento de una gran variedad de tumores malignos.

Hematológico: el efecto secundario más común es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los recuentos de glóbulos blancos y nódulos de plaquetas generalmente ocurren de 2 a 3 semanas después del tratamiento, con recuperación en 4 a 5 semanas después del tratamiento. Se ha informado una falla irreversible de la médula ósea.



Gastrointestinal: alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, diarrea y ulceración oral con poca frecuencia. Trastornos hepáticos que van desde un hígado anormal, pruebas funcionales a manifestaciones clínicas como la hepatitis e ictericia han sido reportadas. Enfermedad Hepático veno-oclusivo ha sido reportada.

Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad aguda incluida la anafilaxia se informó en el 2,4% de 425 pacientes recibiendo Melphalan para inyección en mieloma. Estas reacciones se caracterizaron por urticaria, prurito, edema, erupciones en la piel, y en algunos pacientes, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estos pacientes parecían responder a tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser readministrado ya que la hipersensibilidad también se ha reportado reacciones con Melfalán oral. El paro cardíaco también se ha informado raramente en asociación con tales informes.

Varios: otras reacciones adversas informadas incluyen hipersensibilidad cutánea, ulceración de la piel en el lugar de la inyección, necrosis de piel que rara vez requiere injerto de piel, erupciones maculopapulares, vasculitis, alopecia, anemia hemolítica, alérgica reacción, fibrosis pulmonar (incluidos los desenlaces fatales) y neumonitis intersticial. Elevación temporal significativa de la urea en sangre se ha visto en las primeras etapas de la terapia en pacientes con daño renal subjetivo y transitorio, sensación de calor y / u hormigueo.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas: el desarrollo de insuficiencia renal No ha sido reportado en pacientes tratados con una sola Dosis de IV Melfalán, seguido de dosis orales estándar de ciclosporina el cisplatino puede afectar la cinética del Melfalán por inducir disfunción renal y posteriormente alterar la depuración de Melfalán.

El Melfalán IV también puede reducir el umbral de toxicidad pulmonar BCNU. Cuando se administran simultáneamente ácido Nalidíxico y Melfalán intravenoso, se ha informado que la incidencia de enterocolitis necrótica hemorrágica severa aumenta en pacientes pediátricos

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración:

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg / m². Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN $\geq$ 30 mg / dL). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. El





Melfalán se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después de una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181131296

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 15 mL contiene 50 mg de melfalan clorhidrato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.

Para la indicación de retinoblastoma el interesado debe allegar información clínica que la sustente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal debido a que pueden presentar supresión medular urémica, embarazo, uso concomitante con otros medicamentos o procedimientos que deprima la médula ósea.



Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Generales: en todos los casos en que el uso de Melfalán para la inyección se considere para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y la utilidad del fármaco contra el riesgo de eventos adversos. Melfalán se debe utilizar con la precaución extrema en los pacientes cuya reserva de la médula pudo haber sido comprometida por la irradiación o la quimioterapia previa. La reducción de la dosis debe ser considerada en pacientes con insuficiencia renal Insuficiencia recibiendo IV Melfalán. En un ensayo, aumento La supresión de la médula ósea se observó en pacientes con los niveles BUN ≥ 30 mg/dL. Una reducción del 50% con el IV Melfalán. La dosis redujo la incidencia severa de la médula ósea, la supresión en la última parte de este estudio. Se debe evitar la administración de vacunas vivas a pacientes inmunocomprometidos.

Advertencias: Melfalan inyectable puede causar los daños en el tejido debido a extravasación, por consiguiente, no debe administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que el Melfalán para inyección debe administrarse inyectando lentamente en una vía rápida de infusión intravenosa a través de un puerto de inyección, o a través de una vía central.

El Ajuste y dosificación de Melfalán, debe ser administrado cuidadosamente bajo supervisión de médicos experimentados que están familiarizados con las acciones del medicamento y las posibles complicaciones derivadas de su uso.

Al igual que con otros medicamentos con mostaza nitrogenada, la dosificación excesiva produce una marcada supresión de médula ósea. La supresión de la Médula ósea es la toxicidad más importante asociada con Melfalán para Inyección en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la las siguientes pruebas se deben realizar al comienzo de la terapia y antes de cada dosis posterior de Melfalán para Inyección: los recuentos sanguíneos son esenciales para determinar la dosis óptima y para evitar la toxicidad Ajuste de dosis sobre la base de sangre cuenta en el nadir y día de tratamiento debe ser considerado.

Las reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia tienen ocurrir en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron el Formulación IV. Estas las reacciones usualmente ocurren después de múltiples cursos de tratamiento.

El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminado inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a discreción del médico. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser

Página 72 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



readministrado ya que la hipersensibilidad también se han reportado reacciones con Melfalán oral.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad adecuados y bien controlados en animales. Sin embargo, la administración intraperitoneal del (IP) de Melfalán en ratas (5,4 a 10,8 mg/m²) y en ratones (2,25 a 4,5 mg/m²) 3 veces por semana para 6 meses seguidos por 12 meses de la observación de la poste-dosis produjo el sarcoma peritoneal y los tumores del pulmón, respectivamente.

Mutagenesis: Se ha mostrado que Melphalan causa cromátida o daño del cromosoma en seres humanos. La administración intramuscular de Melfalan en 6 y 60 mg/m² produjo aberraciones estructurales del cromátida y de los cromosomas en las células de la médula de ratas Wistar.

Deterioro de la fertilidad: Melfalán causa la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, dando como resultado amenorrea en un número significativo de pacientes. La supresión testicular reversible e irreversible también se ha divulgado.

Embarazo: la categoría D. Melfalán del embarazo puede causar daño fetal cuando está administrado a una mujer embarazada. Mientras que los estudios animales adecuados de no se han conducido con el intravenoso Melfalán, oral (6 a 18 mg/m²/Day por 10 días) y la administración del IP (18 mg/m²) en ratas era embriofetal y teratogénicos.

Las malformaciones resultantes del Melfalán incluyen alteraciones del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele) y ojos (anoftalmia y microftalmos), reducción de la mandíbula y la cola, así como hepatocele (exomfalia). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

La siguiente información sobre reacciones adversas se basa en datos de la administración oral y de Melfalán IV como agente único, usando varios programas de dosis diferentes para tratamiento de una gran variedad de tumores malignos.

Hematológico: el efecto secundario más común es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los recuentos de glóbulos blancos y nódulos de plaquetas generalmente ocurren de 2 a 3

Página 73 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas después del tratamiento, con recuperación en 4 a 5 semanas después del tratamiento. Se ha informado una falla irreversible de la médula ósea.

Gastrointestinal: alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, diarrea y ulceración oral con poca frecuencia. Trastornos hepáticos que van desde un hígado anormal, pruebas funcionales a manifestaciones clínicas como la hepatitis e ictericia han sido reportadas. Enfermedad Hepático veno-oclusivo ha sido reportada.

Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad aguda incluida la anafilaxia se informó en el 2,4% de 425 pacientes recibiendo Melphalan para inyección en mieloma. Estas reacciones se caracterizaron por urticaria, prurito, edema, erupciones en la piel, y en algunos pacientes, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estos pacientes parecían responder a tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser readministrado ya que la hipersensibilidad también se ha reportado reacciones con Melfalán oral. El paro cardíaco también se ha informado raramente en asociación con tales informes.

Varios: otras reacciones adversas informadas incluyen hipersensibilidad cutánea, ulceración de la piel en el lugar de la inyección, necrosis de piel que rara vez requiere injerto de piel, erupciones maculopapulares, vasculitis, alopecia, anemia hemolítica, alérgica reacción, fibrosis pulmonar (incluidos los desenlaces fatales) y neumonitis intersticial. Elevación temporal significativa de la urea en sangre se ha visto en las primeras etapas de la terapia en pacientes con daño renal subjetivo y transitorio, sensación de calor y / u hormigueo.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas: el desarrollo de insuficiencia renal No ha sido reportado en pacientes tratados con una sola Dosis de IV Melfalán, seguido de dosis orales estándar de ciclosporina el cisplatino puede afectar la cinética del Melfalán por inducir disfunción renal y posteriormente alterar la depuración de Melfalán.

El Melfalán IV también puede reducir el umbral de toxicidad pulmonar BCNU. Cuando se administran simultáneamente ácido Nalidíxico y Melfalán intravenoso, se ha informado que la incidencia de enterocolitis necrótica hemorrágica severa aumenta en pacientes pediátricos

Vía de administración: Intravenosa



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración:

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg / m². Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN ≥30 mg / dL). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. El Melfalán se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después de una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

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. ESMOBLOCK 2,5 g/ 10 mL

Expediente : 20147781
Radicado : 20181139039
Fecha : 12/07/2018
Interesado : AG Pharmaceutical S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 250mg de Esmolol Clorhidrato

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Control de la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, flutter auricular en el perioperatorio, postoperatorio y otras emergencias, en las cuales se dese el control rápido de la frecuencia ventricular con un agente de acción corta, taquicardia sinusal no compensatoria

Contraindicaciones:

Bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco superior a primer grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca

Precauciones y advertencias:

- ✓ Aunque el riesgo es bajo, usar con precaución en niños con asma severa no controlada, puede ser necesario el uso conjunto de un beta 2 adrenérgico.
- ✓ Diabéticos o en presencia de sospecha o con hipoglucemia.
- ✓ Evitar la perfusión de esmolol en venas pequeñas o mediante un catéter con aletas por posibles reacciones en el lugar de la perfusión. En caso de producirse utilizar un punto de perfusión alternativo. No administrar soluciones de más de 10 mg/ml de esmolol por el riesgo tromboflebitis y procesos inflamatorios locales.
- ✓ Pacientes con angina de Prinzmetal.
- ✓ En hipovolemia por riesgo de hipotensión.
- ✓ Pacientes que sufran trastornos circulatorios periféricos (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), por posibilidad de agravar estos trastornos.
- ✓ Riesgo de hiperpotasemia sobre todo en pacientes con factores de riesgo como la insuficiencia renal y aquellos sometidos a hemodiálisis.
- ✓ Posible aumento de la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- ✓ Posibilidad de desarrollo de psoriasis o agravamiento de psoriasis existente.
- ✓ Riesgo de desarrollar tirotoxicosis.
- ✓ No administrar junto con calcio antagonistas por vía parenteral por riesgo de parada cardiaca.
- ✓ En cirugía con anestesia general aumenta el riesgo de hipotensión.
- ✓ El empleo de betabloqueadores durante el embarazo y poco antes del parto puede ocasionalmente producir bradicardia y otros efectos adversos como la hipoglucemia e hipotensión en el recién nacido.

Reacciones adversas:

La hipotensión es el efecto adverso que con mayor frecuencia se reporta asociado con la infusión de Esmolol clorhidrato; esto generalmente se resuelve dentro de 30 minutos una vez que se reduce la dosificación o se detiene la infusión.

Puede ocurrir irritación local en el sitio de infusión, inflamación, enrojecimiento de la piel, y tromboflebitis y la necrosis es un riesgo de extravasación.

Estos efectos locales han ocurrido con las concentraciones de 20 mg/mL y se recomienda que las concentraciones de formulaciones estándar normalmente no excedan 10 mg/mL, en particular de ser dado periféricamente, y que la infusión no se realice en una vena pequeña.

Interacciones:

Tanto las interacciones farmacodinámicas como farmacocinéticas han sido reportadas con betabloqueadores. Las interacciones farmacodinámicas puede ocurrir con fármacos cuyas acciones potencialicen varios efectos de los beta bloqueadores en receptores beta1 y beta2, incluyendo su efecto antihipertensivo, cardiopresor y el efecto sobre el metabolismo de hidrato de carbono.

Medicamentos que puedan causar hipotensión o bradicardia.

- ✓ Antagonistas de calcio (verapamilo y, en menor medida, diltiazem o derivados de la dihidropiridina como nifedipino): monitorizar correctamente la hemodinámica.
- ✓ Antiarrítmicos de clase I (p. ej., la disopiramida, la quinidina) y amiodarona.
- ✓ Insulina o medicamentos orales antidiabéticos.
- ✓ Anestésicos: riesgo de sufrir hipotensión. Se puede modificar la dosis de alguno de los agentes según sea necesario para mantener la hemodinámica deseada.
- ✓ Bloqueantes ganglionares.
- ✓ AINES.
- ✓ Floctafenina o amisulprida.
- ✓ Antidepresivos tricíclicos (como la imipramina y amitriptilina), barbitúricos y fenotiazinas (como la clorpromazina), así como otros medicamentos antipsicóticos (como la clozapina): ajustar dosificación de esmolol en los niveles más bajos para evitar episodio de hipotensión inesperado.
- ✓ Exposición a alérgenos con fines diagnósticos o terapéuticos.
- ✓ Medicamentos simpaticomiméticos pueden contrarrestar actividad agonista beta adrenérgica con su administración concomitante.
- ✓ Reductores de las catecolaminas, como la reserpina: vigilar por si aparecieran indicios de hipotensión o bradicardia marcada que puedan provocar vértigos, síncope o hipotensión ortostática.
- ✓ Betabloqueantes con moxonidina o antagonistas alfa-2 (como la clonidina) aumenta el riesgo de hipertensión de rebote por retirada. Si tienen que ser interrumpidos, se debe suspender primero el del betabloqueante y tras unos días el de la clonidina o la moxonidina.
- ✓ Glucósidos digitálicos.
- ✓ Morfina intravenosa.
- ✓ Cloruro de suxametonio.

Vía de administración:

Intravenosa



Dosificación y Grupo etario:

El Esmolol clorhidrato debe ser suministrado por vía intravenosa a una concentración que usualmente no exceda 10 mg/mL.

Dosificación para adultos

Para el control de la arritmia supraventricular:

Se administra primero una dosis de carga mediante inyección intravenosa de 500 µg/kg de Esmolol Clorhidrato durante 1 minuto y después una dosis de mantenimiento mediante infusión de 50 µg/kg/min durante 4 minutos. Si la respuesta es satisfactoria esta infusión de mantenimiento debe mantenerse a 50 µg/kg/min. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria dentro de los primeros 5 minutos, debe administrarse otra dosis de carga de 500 µg/kg durante 1 minuto y aumentar la dosis de mantenimiento a 100 µg/kg/min. durante 4 minutos. Si es necesario este procedimiento puede ser repetido un par de veces más, hasta que una respuesta satisfactoria sea obtenida, aumentando la infusión de mantenimiento cada vez en 50 µg/kilogramos por minuto a un máximo de 200 µg /kilogramos por minuto.

Una vez que se obtengan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca deseadas, se mantendrá sólo la infusión de la dosis de mantenimiento eficaz, que se sitúa entre los 50 y los 200 µg/kg/min. Una vez se obtenga una respuesta satisfactoria continuar con la concentración de la infusión obtenida hasta por 48 horas.

hipertensión en perioperatorio y/o taquicardia: Puede suministrarse Esmolol clorhidrato por vía intravenosa como sigue:

Durante la anestesia: Debe administrarse una dosis de carga de 80 mg durante 15 a 30 segundos, seguida de una infusión de 150 µg/kg/min. incrementando la dosis si es necesario hasta 300 µg/kg/min.

Al despertarse de la anestesia: Se administra una infusión de 500 µg/kg/min durante 4 minutos, seguida de una infusión de 300 µg/kg/min, si fuese necesario.

Hipertensión posoperatoria: Se administra una pauta de dosificación como la descrita en la arritmia supraventricular; aunque las infusiones de mantenimiento pueden aumentarse hasta 300 µg/kg/min, si fuese necesario.

Grupo etario: Mayores de 18 años

Condición de venta:

Uso Institucional



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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181139039

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 mL contiene 250mg de Esmolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control de la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, flutter auricular en el perioperatorio, postoperatorio y otras emergencias, en las cuales se dese el control rápido de la frecuencia ventricular con un agente de acción corta, taquicardia sinusal no compensatoria

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o al principio activo. Bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco superior a primer grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca, bradicardia severa, enfermedad del nodo sinusal, falla cardiaca descompensada, coadministración con otros agentes cardio depresores tales como bloqueadores de canales de calcio hasta 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento, hipertensión pulmonar, crisis asmática aguda, acidosis metabolica, feocromocitoma no tratado.

Precauciones y advertencias:

- ✓ Diabéticos o en presencia de sospecha o con hipoglucemia.
- ✓ Evitar la perfusión de esmolol en venas pequeñas o mediante un catéter con aletas por posibles reacciones en el lugar de la perfusión. En caso de producirse utilizar un punto de perfusión alternativo. No administrar soluciones de más de 10 mg/ml de esmolol por el riesgo tromboflebitis y procesos inflamatorios locales.
- ✓ Pacientes con angina de Prinzmetal.
- ✓ En hipovolemia por riesgo de hipotensión.
- ✓ Pacientes que sufran trastornos circulatorios periféricos (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), por posibilidad de agravar estos trastornos.

- ✓ Riesgo de hiperpotasemia sobre todo en pacientes con factores de riesgo como la insuficiencia renal y aquellos sometidos a hemodiálisis.
- ✓ Posible aumento de la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- ✓ Posibilidad de desarrollo de psoriasis o agravamiento de psoriasis existente.
- ✓ Riesgo de desarrollar tirotoxicosis.
- ✓ No administrar junto con calcio antagonistas por vía parenteral por riesgo de parada cardíaca.
- ✓ En cirugía con anestesia general aumenta el riesgo de hipotensión.
- ✓ El empleo de betabloqueadores durante el embarazo y poco antes del parto puede ocasionalmente producir bradicardia y otros efectos adversos como la hipoglucemia e hipotensión en el recién nacido.

Reacciones adversas:

La hipotensión es el efecto adverso que con mayor frecuencia se reporta asociado con la infusión de Esmolol clorhidrato; esto generalmente se resuelve dentro de 30 minutos una vez que se reduce la dosificación o se detiene la infusión.

Puede ocurrir irritación local en el sitio de infusión, inflamación, enrojecimiento de la piel, y tromboflebitis y la necrosis es un riesgo de extravasación.

Estos efectos locales han ocurrido con las concentraciones de 20 mg/mL y se recomienda que las concentraciones de formulaciones estándar normalmente no excedan 10 mg/mL, en particular de ser dado periféricamente, y que la infusión no se realice en una vena pequeña.

Interacciones:

Tanto las interacciones farmacodinámicas como farmacocinéticas han sido reportadas con betabloqueadores. Las interacciones farmacodinámicas puede ocurrir con fármacos cuyas acciones potencialicen varios efectos de los beta bloqueadores en receptores beta1 y beta2, incluyendo su efecto antihipertensivo, cardiopresor y el efecto sobre el metabolismo de hidrato de carbono.

Medicamentos que puedan causar hipotensión o bradicardia.

- ✓ Antagonistas de calcio (verapamilo y, en menor medida, diltiazem o derivados de la dihidropiridina como nifedipino): monitorizar correctamente la hemodinámica.
- ✓ Antiarrítmicos de clase I (p. ej., la disopiramida, la quinidina) y amiodarona.
- ✓ Insulina o medicamentos orales antidiabéticos.

- ✓ Anestésicos: riesgo de sufrir hipotensión. Se puede modificar la dosis de alguno de los agentes según sea necesario para mantener la hemodinámica deseada.
- ✓ Bloqueantes ganglionares.
- ✓ AINES.
- ✓ Floctafenina o amisulprida.
- ✓ Antidepresivos tricíclicos (como la imipramina y amitriptilina), barbitúricos y fenotiazinas (como la clorpromazina), así como otros medicamentos antipsicóticos (como la clozapina): ajustar dosificación de esmolol en los niveles más bajos para evitar episodio de hipotensión inesperado.
- ✓ Exposición a alérgenos con fines diagnósticos o terapéuticos.
- ✓ Medicamentos simpaticomiméticos pueden contrarrestar actividad agonista beta adrenérgica con su administración concomitante.
- ✓ Reductores de las catecolaminas, como la reserpina: vigilar por si aparecieran indicios de hipotensión o bradicardia marcada que puedan provocar vértigos, síncope o hipotensión ortostática.
- ✓ Betabloqueantes con moxonidina o antagonistas alfa-2 (como la clonidina) aumenta el riesgo de hipertensión de rebote por retirada. Si tienen que ser interrumpidos, se debe suspender primero el del betabloqueante y tras unos días el de la clonidina o la moxonidina.
- ✓ Glucósidos digitálicos.
- ✓ Morfina intravenosa.
- ✓ Cloruro de suxametonio.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El Esmolol clorhidrato debe ser suministrado por vía intravenosa a una concentración que usualmente no exceda 10 mg/mL.

Dosificación para adultos

Para el control de la arritmia supraventricular:

Se administra primero una dosis de carga mediante inyección intravenosa de 500 µg/kg de Esmolol Clorhidrato durante 1 minuto y después una dosis de mantenimiento mediante infusión de 50 µg/kg/min durante 4 minutos. Si la respuesta es satisfactoria esta infusión de mantenimiento debe mantenerse a 50 µg/kg/min. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria dentro de los primeros 5 minutos, debe administrarse otra dosis de carga de 500 µg/kg durante 1 minuto y aumentar la dosis de mantenimiento a 100 µg/kg/min. durante 4 minutos. Si es necesario este procedimiento puede ser repetido un par de veces más, hasta que una respuesta satisfactoria sea obtenida, aumentando la infusión de

Página 81 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenimiento cada vez en 50 µg/kilogramos por minuto a un máximo de 200 µg /kilogramos por minuto.

Una vez que se obtengan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca deseadas, se mantendrá sólo la infusión de la dosis de mantenimiento eficaz, que se sitúa entre los 50 y los 200 µg/kg/min. Una vez se obtenga una respuesta satisfactoria continuar con la concentración de la infusión obtenida hasta por 48 horas.

hipertensión en perioperatorio y/o taquicardia: Puede suministrarse Esmolol clorhidrato por vía intravenosa como sigue:

Durante la anestesia: Debe administrarse una dosis de carga de 80 mg durante 15 a 30 segundos, seguida de una infusión de 150 µg/kg/min. incrementando la dosis si es necesario hasta 300 µg/kg/min.

Al despertarse de la anestesia: Se administra una infusión de 500 µg/kg/min durante 4 minutos, seguida de una infusión de 300 µg/kg/min, si fuese necesario.

Hipertensión posoperatoria: Se administra una pauta de dosificación como la descrita en la arritmia supraventricular; aunque las infusiones de mantenimiento pueden aumentarse hasta 300 µg/kg/min, si fuese necesario.

Grupo etario: Mayores de 18 años

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 7.2.0.0.N10

La Sala considera que la información para prescribir debe ajustarse a la información conceptuada y presentarla junto con la solicitud de registro sanitario

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.

3.1.6.3. METIOBIT

Expediente : 20147886



Radicado : 20181140526
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Orphanpharma S.A.S

Composición:
Cada 100g contiene 98.5g de Betaína Anhidra

Forma farmacéutica:
Polvo para uso oral

Indicaciones:

Tratamiento complementario de homocistinuria, con deficiencias o defectos en:

- Cistationina beta-sintasa (CBS),
- 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR),
- Metabolismo del cofactor cobalamina (Cbl).

La Betaína debe utilizarse como terapia complementaria a otras terapias tales como la vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), folato y una dieta específica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la betaína

Precauciones y advertencias:

Se comunicaron casos poco frecuentes de edema cerebral severo y de hipermetioninemia dentro de 2 semanas hasta 6 meses de comenzar la terapia con betaína. Se observó la recuperación total después de interrumpir el tratamiento.

Debe monitorizarse el nivel plasmático de metionina, al comienzo del tratamiento y de forma periódica a partir de entonces. Las concentraciones plasmáticas de metionina deben mantenerse por debajo de 1000 μ M.

Si aparece algún síntoma de edema cerebral como dolores de cabeza por las mañanas con vómitos y/o cambios en la vista, deben comprobarse los niveles plasmáticos de metionina y el cumplimiento con la dieta, e interrumpir el tratamiento con Betaína.

Si al reintroducir el tratamiento los síntomas de edema cerebral recurrentes, entonces debe interrumpirse indefinidamente la terapia con betaína. A fin de minimizar el riesgo de posibles interacciones medicamentosas, es aconsejable dejar pasar 30 minutos entre la ingesta de betaína y las mezclas de aminoácidos y/o medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del GABA.



Embarazo: La Betaína no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia: Debido a la falta de datos, hay que tener cautela al prescribir Betaína a mujeres en periodo de lactancia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: En general, las reacciones adversas observadas durante la terapia con betaína anhidra no parecieron ser graves y guardan relación principalmente con el tracto gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales como diarrea, glositis, náuseas, molestias gástricas, vómitos y trastornos dentales pueden aparecer con menor frecuencia. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es un aumento de la metionina en sangre. Se observó una recuperación completa tras la interrupción del tratamiento.

La reacción adversa más grave informada con el tratamiento con Betaína es el desarrollo de hipermetioninemia y edema cerebral en pacientes con deficiencia de CBS.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por frecuencia y clasificación de órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: agitación, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: edema cerebral*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: diarrea, glositis, náuseas, molestias estomacales, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: incontinencia urinaria
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: aumento de la metionina en sangre*



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Se notificaron casos poco frecuentes de edema cerebral severo e hipermetioninemia dentro de 2 semanas hasta 6 meses de comenzar la terapia con betaína anhidra en pacientes con deficiencia de CBS, con una recuperación completa después de dejar el tratamiento.

Los síntomas de edema cerebral incluyen cefaleas matutinas con vómitos y/o alteraciones visuales. En estos pacientes se observaron aumentos elevados en los niveles plasmáticos de metionina en un rango que abarcó de 1.000 a 3.000 μM . Como también se ha comunicado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, se ha postulado como un posible mecanismo de acción la hipermetioninemia secundaria debida a la terapia con betaína anhidra.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. En función de los estudios in vitro, la betaína anhidra puede interactuar con las mezclas de aminoácidos y medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del GABA

Vía de administración:

Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Betania debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con homocistinuria. La dosis total diaria recomendada en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años es de 6 g al día administrados por vía oral en dosis de 3 g dos veces al día. Sin embargo, puede ser preferible ajustar la dosis en pacientes pediátricos. En pacientes pediátricos menores de 10 años de edad, la pauta posológica eficaz habitual es de 100 mg/kg/día administrados en 2 dosis al día; el aumento de la frecuencia a más de dos veces al día y/o de la dosis por encima de 150 mg/kg/día no mejora el efecto reductor de homocisteína.

Uso en insuficiencia hepática o renal: La experiencia con la terapia con betaína en pacientes con insuficiencia renal o con esteatosis hepática no alcohólica ha demostrado que no es necesario adaptar la pauta posológica de la Betaína.

Antes de abrir el frasco, debe agitarse ligeramente. Se proporcionan tres cucharas graduadas que dispensan 100 mg, 150 mg ó 1 g de betaína anhidra. Se recomienda sacar del envase una cuchara graduada colmada y rasar con una superficie llana, por ej.: con la base de un cuchillo. Esto nos proporcionará las siguientes dosis: La medida pequeña de 105mg de METIOBIT polvo, equivale a 100mg de Betaína anhidra, la medida mediana de 158mg de METIOBIT polvo, equivale a 150mg de Betaína anhidra





y la medida grande de 1,050g de METIOBIT polvo, equivale a 1,000g de Betaína anhidra

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181140526
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181140526

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

Composición: Cada 100 g contiene 98.5 g de betaína anhidra

Forma farmacéutica: Polvo para uso oral

Indicaciones:

Tratamiento complementario de homocistinuria, con deficiencias o defectos en:

- Cistationina beta-sintasa (CBS),
- 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR),
- Metabolismo del cofactor cobalamina (Cbl).

La Betaína debe utilizarse como terapia complementaria a otras terapias tales como la vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), folato y una dieta específica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la betaína

Precauciones y advertencias

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El efecto adverso más frecuente, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente), es la presencia de niveles elevados de metionina en sangre.

El nivel de metionina puede estar relacionado con una inflamación de la masa encefálica (edema cerebral), que puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas (poco frecuente).

Si usted experimenta dolores de cabeza matutinos con vómitos y/o alteraciones visuales, consulte inmediatamente con su médico (pueden ser signos de inflamación cerebral).

Los trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, molestias gástricas e inflamación de la lengua pueden aparecer con poca frecuencia (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) pueden incluir disminución del apetito (anorexia), agitación, depresión, irritabilidad, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño, pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel, falta de control de la micción (incontinencia urinaria).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: En general, las reacciones adversas observadas durante la terapia con betaína anhidra no parecieron ser graves y guardan relación principalmente con el tracto gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales como diarrea, glositis, náuseas, molestias gástricas, vómitos y trastornos dentales pueden aparecer con menor frecuencia. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es un aumento de la metionina en sangre. Se observó una recuperación completa tras la interrupción del tratamiento.

La reacción adversa más grave informada con el tratamiento con Betaína es el desarrollo de hipermetioninemia y edema cerebral en pacientes con deficiencia de CBS.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por frecuencia y clasificación de órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las



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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: agitación, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: edema cerebral*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: diarrea, glositis, náuseas, molestias estomacales, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: incontinencia urinaria
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: aumento de la metionina en sangre*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Se notificaron casos poco frecuentes de edema cerebral severo e hipermetioninemia dentro de 2 semanas hasta 6 meses de comenzar la terapia con betaína anhidra en pacientes con deficiencia de CBS, con una recuperación completa después de dejar el tratamiento.

Los síntomas de edema cerebral incluyen cefaleas matutinas con vómitos y/o alteraciones visuales. En estos pacientes se observaron aumentos elevados en los niveles plasmáticos de metionina en un rango que abarcó de 1.000 a 3.000 μ M. Como también se ha comunicado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, se ha postulado como un posible mecanismo de acción la hipermetioninemia secundaria debida a la terapia con betaína anhidra.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. En función de los estudios in vitro, la betaína anhidra puede interactuar con las mezclas de aminoácidos y medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del GABA

Vía de administración:

Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

El uso de este medicamento será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con homocistinuria. Siga exactamente las

instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. La dosis recomendada en niños y adultos es de 100 mg/kg/día en dos dosis al día. En algunos pacientes, pueden ser necesarias dosis superiores a 200 mg/kg/día para alcanzar los objetivos terapéuticos. Su médico puede ajustar la dosis en función de los valores del laboratorio. Usted necesitará por tanto realizarse análisis de sangre periódicamente para determinar la dosis diaria correcta.

Debe tomar Cystadane por vía oral (por la boca).

Para medir la dosis:

- Agite ligeramente el frasco antes de abrirlo

- Coja la cuchara graduada apropiada:

La cuchara pequeña proporciona 100 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara mediana proporciona 150 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara grande proporciona 1 g de polvo de betaína anhidra.

- Saque del frasco una cuchara colmada de polvo

- Rase la cuchara con la parte llana de un cuchillo

- El polvo que se queda en la cuchara es una cucharada

- Saque del frasco el número correcto de cucharadas de polvo

Mezcle la dosis medida de polvo con agua, zumo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y tómese inmediatamente después de mezclar.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica 8.2.7.0.N30

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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.



3.1.6.4 NEUROBION® 25000

Expediente : 20139211
Radicado : 2017191369 / 20181134955
Fecha : 06/07/2018
Interesado : Merck S.A

Composición: Cada mL contiene 100mg de Clorhidrato de Tiamina (B1), 100mg de Clorhidrato de Piridoxina (B6), 25mg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12

Contraindicaciones:
Contiene como excipiente alcohol isopropílico, no administrar en embarazo o lactancia

Precauciones y advertencias:
La administración de megadosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento

Reacciones adversas:
El medicamento es bien tolerado y normalmente no presenta efectos colaterales ni secundarios.
Excepcionalmente en pacientes hipersensibles a la vitamina B1 pueden presentarse síntomas alérgicos (náuseas, vómitos, prurito, rash urticario, etc.)

Interacciones:
La administración de levodopa disminuye los niveles plasmáticos de piridoxina, sin importar la vía de administración de la misma. Se ha reportado que la administración de piridoxina puede modular las disquinesias asociadas con levodopa.

La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar la respuesta hematopoyética de la vitamina B12 en pacientes recibiendo ambas drogas, por lo que debe ser cuidadosamente monitoreada y deberá ser considerado alternar los antimicrobianos.

Vía de administración:
Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:



La dosis recomendada de Neurobion 25000 es una inyección intramuscular y se administra una vez al día, la frecuencia de aplicación varía según la indicación del médico.

Adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006944 emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia puesto que no allega estudios con la asociación en las concentraciones e indicaciones solicitadas. Adicionalmente, la Sala no tiene dudas de las utilidades de las vitaminas en los déficits correspondientes, sin embargo, el interesado no justifica el cambio de concentración de vitamina B12 con respecto a las concentraciones aceptadas en la norma farmacológica para la terapia de la anemia perniciosa, que es cuando se podrían requerir mayores dosis. La Sala no justifica la terapia farmacológica preventiva de déficits nutricionales que se pueden evitar con una dieta adecuada.

3.1.6.5. MAVENCLAD®

Expediente : 20141389
Radicado : 20181036865 / 20181140628
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada Comprimido / Tableta contiene 10mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Comprimido / Tableta

Indicaciones:

Mavenclad® está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (MS).

Contraindicaciones:



Mavenclad® está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

- ☐ Hipersensibilidad a cladribina o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- ☐ Infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).
- ☐ Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).

- ☐ Inicio de tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben actualmente terapia inmunosupresora o mielosupresora.
- ☐ Insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 mL/min).
- ☐ Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico.

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- ☐ antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- ☐ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2,
- ☐ 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2.

Se debe retrasar en el inicio de Mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.



También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4.

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento anti infeccioso como se indica clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Se han reportados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 8,650 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3,414 paciente-años [0.29 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2,022 paciente-años [0.15 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad® no se recomienda en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previa. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.



Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con Mavenclad®.

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad® está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia Hepática



No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendable en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm³ o <200 células/mm³) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- No frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Frecuente: Herpes zoster dermatomal, herpes oral
- Muy raro: Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuente: Linfopenia (incluye términos linfopenia y disminución del recuento de linfocitos)
- Frecuente: Disminución del recuento de neutrófilos (incluye términos neutropenia y disminución de recuento de neutrófilos)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuente: Rash, alopecia



Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses.

Interacciones:

Mavenclad® contiene hidroxipropilbetadex que puede estar disponible para la formación de complejos con otros agentes, potencialmente conduciendo a un aumento en la biodisponibilidad de dicho producto (especialmente medicamentos con baja solubilidad). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento oral se separe de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

Agentes inmunosupresores

El inicio de Mavenclad® está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben terapia inmunosupresora o mielosupresora, debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.

La terapia aguda de corto plazo con corticoesteroides sistémicos se puede administrar durante el tratamiento con cladribina.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

El uso de Mavenclad® con interferón-beta da lugar a un aumento en el riesgo de linfopenia. No se han evaluado la seguridad y eficacia de Mavenclad® en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad para MS. No se recomienda el tratamiento concomitante.

Agentes hematotóxicos

Debido a la reducción inducida por cladribina en el recuento de linfocitos, se pueden esperar efectos hematológicos adversos aditivos si se administra Mavenclad® antes o concomitantemente con otros agentes que afectan el perfil hematológico. En estos casos se recomienda un monitoreo cuidadoso de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o atenuadas vivas

El tratamiento con Mavenclad® no debe iniciarse dentro de 4 a 6 semanas después de la vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debido al riesgo de infección



de vacuna activa. La vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debe evitarse durante y luego del tratamiento con Mavenclad®, mientras el recuento de glóbulos blancos del paciente no esté dentro de los límites normales.

Inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 y BCRP

La inhibición del BCRP en el tracto gastrointestinal puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de cladribina.

La biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de cladribina pueden ser teóricamente alteradas por inhibidores potentes de los transportadores ENT1 y CNT3.

Aunque se desconoce la relevancia clínica de tales interacciones, se recomienda evitar la coadministración de inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4 a 5 días con cladribina. Si esto no es posible, debe considerarse la selección de otros medicamentos alternativos concomitantes con propiedades inhibitorias de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP mínimas o que no tengan dichas propiedades. Si esto no es posible, se recomienda la reducción de la dosis a la dosis mínima obligatoria de los medicamentos que contienen estos compuestos, la separación en el momento de la administración y el monitoreo cuidadoso del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp

No se han estudiado formalmente los efectos de inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glicoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y eliminación de cladribina. Se debe considerar una posible disminución en la exposición a cladribina si se coadministran inductores potentes de los transportadores BCRP o P-gp.

Anticonceptivos hormonales

En la actualidad se desconoce si cladribina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben agregar un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 4 semanas después de la última dosis en cada año de tratamiento.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Programa general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad® es 3.5 mg/kg peso corporal a lo



largo de 2 años, administrado como 1 ciclo de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada ciclo de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de tratamiento. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 2 y 3 a continuación.

Después de completar los 2 ciclos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4. No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2.

Si es necesario, el ciclo de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad®.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 2. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 2 Dosis de Mavenclad® por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento.

Rango de peso kg	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)



70 a < 80	70 mg comprimidos) (7	70 mg comprimidos) (7
80 a < 90	80 mg comprimidos) (8	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg comprimidos) (9	80 mg comprimidos) (8
100 a < 110	100 mg comprimidos) (10	90 mg comprimidos) (9
110 y superior	100 mg comprimidos) (10	100 mg comprimidos) (10

La Tabla 3 muestra cómo el número total de comprimidos por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos comprimidos se toman juntos como una dosis única.

Tabla 3 Mavenclad® comprimidos de 10 mg por día de la semana

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada en el



siguiente día. En el caso de una dosis omitida, el paciente debe tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días en la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso concomitante de otros medicamentos

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad® no está recomendado en pacientes menores de 18 años.

Administración

Mavenclad® es para uso oral. Los comprimidos se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad® se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Dado que los comprimidos no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido en una superficie, o si se extrae un comprimido roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos y deben lavarse bien después.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007768 emitido mediante Acta No. 14 numeral 3.1.6.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto basado en CCDS 8.1 – 18.07.2017 allegado mediante radicado No. 20181036865
- Guía del prescriptor versión 1.0, 29.09.2017



- Guía del paciente versión 1.0, 29.09.2017
- Cuestionario específico de diagnóstico de PML allegado mediante radicado No. 20181036865

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Composición: Cada Comprimido / Tableta contiene 10mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Comprimido / Tableta

Indicaciones:

Mavenclad® está indicado para el tratamiento de las formas altamente activas de esclerosis múltiple (MS) recidivante recurrente.

Contraindicaciones:

Mavenclad® está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

- ☐ Hipersensibilidad a cladribina o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- ☐ Infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).
- ☐ Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).
- ☐ Inicio de tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben actualmente terapia inmunosupresora o mielosupresora.
- ☐ Insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 mL/min).
- ☐ Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.



Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico.

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- ☐ antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- ☐ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2,
- ☐ 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento.

Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2.

Se debe retrasar en el inicio de Mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4.

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento anti infeccioso como se indica

clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Se han reportados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 8,650 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3,414 paciente-años [0.29 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2,022 paciente-años [0.15 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad® no se recomienda en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previa. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con Mavenclad®.

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal.



Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad® está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendable en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La

incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/ mm^3 o <200 células/ mm^3) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- No frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Frecuente: Herpes zoster dermatomal, herpes oral
- Muy raro: Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuente: Linfopenia (incluye términos linfopenia y disminución del recuento de linfocitos)
- Frecuente: Disminución del recuento de neutrófilos (incluye términos neutropenia y disminución de recuento de neutrófilos)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuente: Rash, alopecia

Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses.

Interacciones:

Mavenclad® contiene hidroxipropilbetadex que puede estar disponible para la formación de complejos con otros agentes, potencialmente conduciendo a un

Página 105 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento en la biodisponibilidad de dicho producto (especialmente medicamentos con baja solubilidad). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento oral se separe de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

Agentes inmunosupresores

El inicio de Mavenclad® está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben terapia inmunosupresora o mielosupresora, debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.

La terapia aguda de corto plazo con corticoesteroides sistémicos se puede administrar durante el tratamiento con cladribina.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

El uso de Mavenclad® con interferón-beta da lugar a un aumento en el riesgo de linfopenia. No se han evaluado la seguridad y eficacia de Mavenclad® en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad para MS. No se recomienda el tratamiento concomitante.

Agentes hematotóxicos

Debido a la reducción inducida por cladribina en el recuento de linfocitos, se pueden esperar efectos hematológicos adversos aditivos si se administra Mavenclad® antes o concomitantemente con otros agentes que afectan el perfil hematológico. En estos casos se recomienda un monitoreo cuidadoso de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o atenuadas vivas

El tratamiento con Mavenclad® no debe iniciarse dentro de 4 a 6 semanas después de la vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debido al riesgo de infección de vacuna activa. La vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debe evitarse durante y luego del tratamiento con Mavenclad®, mientras el recuento de glóbulos blancos del paciente no esté dentro de los límites normales.

Inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 y BCRP

La inhibición del BCRP en el tracto gastrointestinal puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de cladribina.



La biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de cladribina pueden ser teóricamente alteradas por inhibidores potentes de los transportadores ENT1 y CNT3.

Aunque se desconoce la relevancia clínica de tales interacciones, se recomienda evitar la coadministración de inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4 a 5 días con cladribina. Si esto no es posible, debe considerarse la selección de otros medicamentos alternativos concomitantes con propiedades inhibitorias de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP mínimas o que no tengan dichas propiedades. Si esto no es posible, se recomienda la reducción de la dosis a la dosis mínima obligatoria de los medicamentos que contienen estos compuestos, la separación en el momento de la administración y el monitoreo cuidadosa del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp

No se han estudiado formalmente los efectos de inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glicoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y eliminación de cladribina. Se debe considerar una posible disminución en la exposición a cladribina si se coadministran inductores potentes de los transportadores BCRP o P-gp.

Anticonceptivos hormonales

En la actualidad se desconoce si cladribina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben agregar un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 4 semanas después de la última dosis en cada año de tratamiento.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Programa general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad® es 3.5 mg/kg peso corporal a lo largo de 2 años, administrado como 1 ciclo de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada ciclo de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de tratamiento. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 2 y 3 a continuación.



Después de completar los 2 ciclos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4. No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2.

Si es necesario, el ciclo de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad®.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 2. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 2 Dosis de Mavenclad® por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento.

Rango de peso	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
kg	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)

Página 108 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



90 a < 100	90 mg comprimidos) (9	80 mg comprimidos) (8
100 a < 110	100 mg comprimidos) (10	90 mg comprimidos) (9
110 y superior	100 mg comprimidos) (10	100 mg comprimidos) (10

La Tabla 3 muestra cómo el número total de comprimidos por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos comprimidos se toman juntos como una dosis única.

Tabla 3 Mavenclad® comprimidos de 10 mg por día de la semana

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada en el siguiente día. En el caso de una dosis omitida, el paciente debe tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días en la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso concomitante de otros medicamentos



Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad® no está recomendado en pacientes menores de 18 años.

Administración

Mavenclad® es para uso oral. Los comprimidos se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad® se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Dado que los comprimidos no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido en una superficie, o si se extrae un comprimido roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos y deben lavarse bien después.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto, la información para prescribir y los documentos relacionados puesto que no ajustan al presente concepto.

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.



3.1.6.6. ESBRIET®

Expediente : 20124794
Radicado : 2017037118
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar

fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente



Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el



aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis). Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.



Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.





Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017037118 del 20 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.6.7., con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 02 de 2017 SEM, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de estudio de bioequivalencia para comprimidos recubiertos de 801mg frente a 3 capsulas de pirfenidona de 267mg, con el objetivo de simplificar la pauta posológica.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.



Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet ($n = 623$)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		



Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de



Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una



reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 16.7.0.0.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.

3.1.6.7. NAPROXENO SÓDICO MÁS HIDROCODONA BITARTRATO

Expediente : 20128919
Radicado : 2017083977
Fecha : 10/07/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno base 250 mg, hidrocodona bitartrato 7,5 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Hipersensibilidad a la Aspirina y/u otros AINEs
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre
- Lactancia materna.

Precauciones y Advertencias:

- Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.



- Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINEs durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticosteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- El uso concomitante con ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal o sus complicaciones.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas.
- El consumo de alcohol y otros depresores del SNC puede producir depresión adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito, por lo cual debe consumirse sólo durante el periodo y la dosis prescritos.
- Recién nacidos de madres que estuvieron consumiendo opioides previos al parto presentaron abstinencia, manifestada como irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Con el uso de Naproxeno es posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINEs se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- El uso crónico de AINEs condiciona lesiones renales como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINEs.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica.
- El uso en el embarazo puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.





- Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Reacciones Adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$).

Relacionado con Hidrocodona:

- Muy frecuentes: Constipación, náuseas, vómito, fatiga, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.
- Frecuentes: Tinnitus, dolor abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, reflujo gastroesofágico, dolor de pecho, resfriado, edema periférico, pirexia, bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, gripa, nasofaringitis, sinusitis, infección del trato urinario, caídas, tensión muscular, disminución del apetito, artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgias, dolor en las extremidades, letargia, migraña, sedación, ansiedad, depresión, insomnio, tos, congestión nasal, dolor orofaríngeo, hiperhidrosis, prurito, rash, hipertensión, sofoco.
- Poco frecuentes: Distensión abdominal, malestar abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo deprimido, hipersensibilidad, síndrome de abstinencia, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, rubor, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, discapacidad mental, estado de ánimo alterado, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, síncope, pensamientos anormales, sed, tremor, retención urinaria.



Relacionado con el Naproxeno:

- Muy frecuentes: Molestias abdominales, dolor epigástrico, cefalea, náuseas, edema periférico (moderado), aumento de la tensión arterial, zumbido de oídos, vértigo, somnolencia.
- Poco frecuentes: Alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, anemia aplásica y hemolítica, meningitis aséptica, disfunción cognitiva, colitis, convulsiones, neumonitis eosinofílica, necrosis epidérmica, eritema multiforme, hepatitis, lesiones gastrointestinales con o sin perforación, granulocitopenia incluyendo agranulocitosis, disminución de la capacidad auditiva, hematuria, hiperpotasemia, dificultad para la concentración, insomnio, ictericia, problemas renales incluyendo glomerulonefritis, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrítico, disfunción renal, úlcera gastrointestinal, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel muestra cuadros semejantes a la porfiria cutánea tarda o a la epidermolisis ampollosa, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, vasculitis, alteraciones de la visión, vómitos. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Interacciones:

Relacionado a hidrocodona:

Fármacos que afectan isoenzimas del citocromo P450:

Inhibidores de CYP3A4: La co-administración de hidrocodona con ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de hidrocodona.

La inhibición de la actividad de CYP3A4 por inhibidores, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos de tipo azol (por ejemplo, ketoconazol), e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede prolongar los efectos opioides. Se recomienda precaución al iniciar el tratamiento, continuar, o suspender inhibidores de CYP3A4. Monitorizar estos pacientes a intervalos frecuentes y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Inductores de CYP3A4: Inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona y, por lo tanto, pueden causar aumento del aclaramiento del medicamento que podría conducir a una disminución en las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, falta de eficacia o, posiblemente, el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado la dependencia física a hidrocodona. Si es necesaria la coadministración de hidrocodona, vigilar los signos

Página 125 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la abstinencia de opiáceos y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Depresores del sistema nervioso central: El uso concomitante de hidrocodona con otros depresores del SNC incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opiáceos y alcohol puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Cuando se considere la terapia combinada con cualquiera de los medicamentos mencionados, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides: Analgésicos agonistas / antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina, butorfanol) y analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) puede reducir el efecto analgésico de la hidrocodona o precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Evite el uso de opioides agonistas / antagonistas mixtos y analgésicos agonistas parciales en pacientes que reciben hidrocodona.

Inhibidores de la MAO: Hidrocodona no se recomienda para su uso en pacientes que han recibido inhibidores de la MAO en los últimos 14 días, debido a una potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO que se ha reportado con analgésicos opioides.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos u otros fármacos con actividad anticolinérgica cuando se usan simultáneamente con analgésicos opioides pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico. Vigilar los pacientes para detectar signos de retención urinaria y estreñimiento, además de depresión del sistema nervioso central y respiratorio cuando se utiliza simultáneamente hidrocodona con fármacos anticolinérgicos.

Laxantes fuertes: El uso concomitante de hidrocodona con laxantes fuertes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal, puede disminuir la absorción de hidrocodona y el resultado en la disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona.

Relacionado al naproxeno:

Debido a la alta unión con proteínas plasmáticas del naproxeno, los pacientes en tratamiento con hidantoínas deben ser cuidadosamente monitorizados a fin de ajustar las dosis precisas.



No se han observado interacciones con anticoagulantes ni con sulfonilureas, pero la precaución debe ser advertida ya que ha sido observada en otros analgésicos no esteroideos de esta misma categoría.

En algunos AINEs se ha observado inhibición del efecto diurético de la furosemida. Se ha notificado inhibición de la eliminación renal del litio, por lo que se incrementa la concentración plasmática del mismo.

Al igual que los otros antiinflamatorios no esteroideos, puede reducir el efecto antihipertensivo de los α -bloqueantes.

El probenecid puede aumentar los niveles de naproxeno en sangre y aumentar significativamente su vida plasmática media.

La administración concomitante de naproxeno y metotrexato debe ser realizada con precaución, porque se ha informado que el naproxeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en animales, lo que probablemente incrementa su toxicidad.

Los alimentos y antiácidos con aluminio o magnesio pueden retrasar la absorción de naproxeno, y el bicarbonato de sodio aumentarla.

Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos, el naproxeno puede incrementar el riesgo de lesión renal asociado con el uso de inhibidores de la ECA.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno Base 250 mg+ Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una tableta cada 8-12 horas cuando sea necesario.

Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica



El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2018007478 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.4.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017083977

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno base 250 mg, hidrocodona bitartrato 7,5 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Hipersensibilidad a la Aspirina y/u otros AINEs
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre
- Lactancia materna.

Precauciones y Advertencias:

- Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

- Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINEs durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticosteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- El uso concomitante con ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal o sus complicaciones.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas.
- El consumo de alcohol y otros depresores del SNC puede producir depresión adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito, por lo cual debe consumirse sólo durante el periodo y la dosis prescritos.
- Recién nacidos de madres que estuvieron consumiendo opioides previos al parto presentaron abstinencia, manifestada como irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Con el uso de Naproxeno es posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINEs se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- El uso crónico de AINEs condiciona lesiones renales como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINEs.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica.
- El uso en el embarazo puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.

- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Reacciones Adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$).

Relacionado con Hidrocodona:

- Muy frecuentes: Constipación, náuseas, vómito, fatiga, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.
- Frecuentes: Tinnitus, dolor abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, reflujo gastroesofágico, dolor de pecho, resfriado, edema periférico, pirexia, bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, gripa, nasofaringitis, sinusitis, infección del trato urinario, caídas, tensión muscular, disminución del apetito, artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgias, dolor en las extremidades, letargia, migraña, sedación, ansiedad, depresión, insomnio, tos, congestión nasal, dolor orofaríngeo, hiperhidrosis, prurito, rash, hipertensión, sofoco.
- Poco frecuentes: Distensión abdominal, malestar abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo deprimido,

Página 130 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

hipersensibilidad, síndrome de abstinencia, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, rubor, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, discapacidad mental, estado de ánimo alterado, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, síncope, pensamientos anormales, sed, tremor, retención urinaria.

Relacionado con el Naproxeno:

- **Muy frecuentes:** Molestias abdominales, dolor epigástrico, cefalea, náuseas, edema periférico (moderado), aumento de la tensión arterial, zumbido de oídos, vértigo, somnolencia.
- **Poco frecuentes:** Alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, anemia aplásica y hemolítica, meningitis aséptica, disfunción cognitiva, colitis, convulsiones, neumonitis eosinofílica, necrosis epidérmica, eritema multiforme, hepatitis, lesiones gastrointestinales con o sin perforación, granulocitopenia incluyendo agranulocitosis, disminución de la capacidad auditiva, hematuria, hiperpotasemia, dificultad para la concentración, insomnio, ictericia, problemas renales incluyendo glomerulonefritis, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrítico, disfunción renal, úlcera gastrointestinal, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel muestra cuadros semejantes a la porfiria cutánea tarda o a la epidermolisis ampollosa, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, vasculitis, alteraciones de la visión, vómitos. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Interacciones:

Relacionado a hidrocodona:

Fármacos que afectan isoenzimas del citocromo P450:

Inhibidores de CYP3A4: La co-administración de hidrocodona con ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de hidrocodona.

La inhibición de la actividad de CYP3A4 por inhibidores, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos de tipo azol (por ejemplo, ketoconazol), e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede prolongar los efectos opioides. Se recomienda precaución al iniciar el tratamiento, continuar, o suspender inhibidores de CYP3A4. Monitorizar estos



pacientes a intervalos frecuentes y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Inductores de CYP3A4: Inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona y, por lo tanto, pueden causar aumento del aclaramiento del medicamento que podría conducir a una disminución en las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, falta de eficacia o, posiblemente, el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado la dependencia física a hidrocodona. Si es necesaria la coadministración de hidrocodona, vigilar los signos de la abstinencia de opiáceos y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Depresores del sistema nervioso central: El uso concomitante de hidrocodona con otros depresores del SNC incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opiáceos y alcohol puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Cuando se considere la terapia combinada con cualquiera de los medicamentos mencionados, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides: Analgésicos agonistas / antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina, butorfanol) y analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) puede reducir el efecto analgésico de la hidrocodona o precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Evite el uso de opioides agonistas / antagonistas mixtos y analgésicos agonistas parciales en pacientes que reciben hidrocodona.

Inhibidores de la MAO: Hidrocodona no se recomienda para su uso en pacientes que han recibido inhibidores de la MAO en los últimos 14 días, debido a una potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO que se ha reportado con analgésicos opioides.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos u otros fármacos con actividad anticolinérgica cuando se usan simultáneamente con analgésicos opioides pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico. Vigilar los pacientes para detectar signos de retención urinaria y estreñimiento, además de depresión del sistema nervioso central y respiratorio cuando se utiliza simultáneamente hidrocodona con fármacos anticolinérgicos.

Laxantes fuertes: El uso concomitante de hidrocodona con laxantes fuertes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal,

Página 132 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





puede disminuir la absorción de hidrocodona y el resultado en la disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona.

Relacionado al naproxeno:

Debido a la alta unión con proteínas plasmáticas del naproxeno, los pacientes en tratamiento con hidantoínas deben ser cuidadosamente monitorizados a fin de ajustar las dosis precisas.

No se han observado interacciones con anticoagulantes ni con sulfonilureas, pero la precaución debe ser advertida ya que ha sido observada en otros analgésicos no esteroideos de esta misma categoría.

En algunos AINEs se ha observado inhibición del efecto diurético de la furosemida.

Se ha notificado inhibición de la eliminación renal del litio, por lo que se incrementa la concentración plasmática del mismo.

Al igual que los otros antiinflamatorios no esteroideos, puede reducir el efecto antihipertensivo de los α -bloqueantes.

El probenecid puede aumentar los niveles de naproxeno en sangre y aumentar significativamente su vida plasmática media.

La administración concomitante de naproxeno y metotrexato debe ser realizada con precaución, porque se ha informado que el naproxeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en animales, lo que probablemente incrementa su toxicidad.

Los alimentos y antiácidos con aluminio o magnesio pueden retrasar la absorción de naproxeno, y el bicarbonato de sodio aumentarla.

Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos, el naproxeno puede incrementar el riesgo de lesión renal asociado con el uso de inhibidores de la ECA.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno Base 250 mg+ Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una tableta cada 8-12 horas cuando sea necesario.

Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.





Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017083977.

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

3.1.6.8. XOLYXA®

Expediente : 20144981

Radicado : 20181093198

Fecha : 11/05/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Fabricante : Laboratorio Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bosutinib Monohidrato equivalente a 400mg de Bosutinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.



Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.
Insuficiencia hepática

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico. Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda

Página 135 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

1. **Reacciones Adversas:** Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones: Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.



Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino. Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento signifi-

Página 137 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas

Historial comercial: El principio activo Bosutinib, fue incluido en Normas Farmacológicas de Colombia desde el año 2015, y se autorizó su comercialización en junio de 2016, teniendo como indicación desde entonces el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica





Solicitud: El interesado solicita ante 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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181093198 (Folio 32 a 46)

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.

3.1.6.9. ETONOGESTREL 0.120mg + ETINILESTRADIOL 0.015mg. ANILLO VAGINAL

Expediente : 20145219
Radicado : 20181097347
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada anillo vaginal contiene 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Coagulopatía
- Historia personal o si padece actualmente trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (TEP), o presencia de trombos en otros órganos.
- En caso de presentar algún trastorno que afecte la coagulación, como: deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos anti fosfolípidos.
- Si tiene otro tipo de factores que promuevan la formación de trombos como el requerimiento de estas postrado en cama tras un procedimiento quirúrgico.
- Si ha sufrido alguna vez un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus.



- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

Si tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar su riesgo de formación de un coágulo en las arterias:

- Diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos,
- Tensión arterial alta de difícil control,
- Niveles muy altos de colesterol o triglicéridos, hiperhomocisteinemia.
- Migraña “con aura”.
- Historia o actual pancreatitis, asociada a hiperlipidemia.
- Historia o actual patología hepática.
- Historia o actual tumor benigno o maligno en el hígado.
- Antecedentes personales o familiares, factores de riesgo predisponentes o actual cáncer de mama o de los órganos genitales.
- Sangrado vaginal de origen desconocido.
- Consumo de medicamentos para el tratamiento de hepatitis C.
- Postparto inmediato.

Precauciones y Advertencias:

- Al anillo vaginal no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.
- Se deberá consultar por urgencias en caso de sospecha de TVP, TEP, IAM o ictus.

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.
- Tromboflebitis superficial o várices.
- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).
- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.

- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

El uso de un anticonceptivo hormonal combinado aumenta el riesgo de desarrollar un coágulo. En raras ocasiones un coágulo puede bloquear vasos sanguíneos y provocar problemas graves. La recuperación de estos problemas no siempre es completa, y puede conllevar incluso a la muerte. Sin embargo, es importante destacar que el riesgo de formar un coágulo con este método anticonceptivo es muy bajo.

No debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que sospechen que pueden estarlo. En caso de quedar embarazada durante el uso del embarazo, se debe remover y consultar a un médico.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

El anillo vaginal puede no ser adecuado para mujeres con condiciones que hacen que la vagina sea susceptible a la irritación o ulceración vaginal.

Reacciones Adversas: Todas las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso o arterial.

En caso de presentar alergia a alguno de los componentes se presentarán los siguientes síntomas: angioedema, dificultad para deglutir, urticaria, dificultad para respirar.

Reporte de eventos adversos con el uso de anillos vaginales que contienen la concentración indicada en este documento (NuvaRing)

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

- Dolor abdominal, malestar (náuseas)
- Candidiasis vaginal, molestias vaginales debidas al anillo, prurito genital, flujo vaginal
- Dolor de cabeza o migraña, humor depresivo, libido disminuido
- Dolor en las mamas, dolor en la pelvis, dismenorrea
- Acné
- Aumento de peso
- Expulsión del anillo

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres.

- Alteraciones de la vista, mareos
- Abdomen hinchado, vómitos, diarreas o estreñimiento

- Sensación de estar cansada, molesta o irritable, cambios de humor, cambios en el estado de ánimo
- Retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- Infección de orina o de la vejiga
- Dificultad, dolor al orinar; urgencia de orinar. Necesidad de orinar más frecuente
- Problemas en las relaciones sexuales como dolor, sangrado o que la pareja note el anillo
- Aumento de la tensión arterial
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda, calambres, dolor en las piernas o brazos
- Disminución de la sensibilidad en la piel
- Tensión o dolor en las mamas o aumento de tamaño; enfermedad fibroquística de la mama
- Inflamación del cuello del útero, pólipos que crecen en el cuello del útero, desplazamiento hacia la parte exterior de tejido del interior del cuello del útero (ectropión)
- Cambios en el periodo menstrual (más intensos, largos, irregulares o desaparecer), molestias en la pelvis, síndrome premenstrual, calambres uterinos
- Infección vaginal (por hongos o bacterias), quemazón, olor, dolor, molestias o sequedad de la vagina o vulva
- Pérdida de pelo, eczema, picor, erupción o sofocos
- Rotura del anillo

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

- Coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo: TVP, TEPm IAM, ictus, AIT, u otros vasos como hepáticos, mesentéricos, retinales o renales.
- Secreción de las mamas

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

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)
- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.

Interacciones: Algunos medicamentos pueden afectar los niveles en sangre del anillo vaginal, disminuyendo su efectividad anticonceptiva.

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- La epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
- Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina);
- Infección por VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz);
- Infección por el virus de la Hepatitis C (por ejemplo, boceprevir, telaprevir);
- Otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);
- Hipertensión pulmonar (bosentan);
- Trastorno depresivo (la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La combinación propuesta puede influir sobre el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporinas
- Lamotrigina (podría conllevar un aumento de la frecuencia de las convulsiones).

Se contraindica su uso en caso de estar tomando medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C, que contengan ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Mujeres en edad fértil, entre los 18 y los 40 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante 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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

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.



3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 NORSIC ® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Expediente : 20020105
Radicado : 20181124261
Fecha : 21/06/2018
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 300mg de Quetiapina

Forma farmacéutica:

Comprimido Recubierto

Indicaciones:

Tratamiento de la esquizofrenia, tratamiento de episodios maniacos asociadas con el trastorno bipolar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica durante el tratamiento.

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 prescripción versión 0.2 de 11-Jun-2018
- Inserto Versión 0.2 de 11-Jun-2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación

Página 144 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día.





Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- • Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.



Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica
Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.



Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.



El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado (ver sección 4.8) que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma



concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.





Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.



El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.



Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección 4.8). Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.



Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre



Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:





Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,20} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²³
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁶
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ²⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6}
Raros:	Exacerbación de la diabetes pre-existente
Raros:	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria

Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ³⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ³⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ³⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ⁸
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/Ileo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ¹ , elevación de los niveles de gamma-GT ¹
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ¹
Raros:	Ictericia ⁴ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁴ , síndrome de Stevens-Johnson ⁸
Frecuencia desconocida:	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuidad) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, piroxia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹³

2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis. (Ver sección 4.4)
5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.

8. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ (>869,56 pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de -1,50 g/dL.
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como <0,8 x LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta <0,5 x 10⁹/L en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave (<0,5 x 10⁹/L) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como >1 x 10⁹ células/L en cualquier momento.

29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (Ver Sección 4.4).

32. Ver sección 4.6.

33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$), raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raros ($<1/10.000$).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ³



1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con

Página 160 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimo-inmuno ensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.





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 prescripción versión 0.2 de 11-Jun-2018
- Inserto Versión 0.2 de 11-Jun-2018

Nueva dosificación:
Posología y forma de administración

Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Página 162 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una

Página 163 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.





Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.





El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.



Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.



Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfoquinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe



utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.





Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.



Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/ileo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.





Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.





Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).



Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,20} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁸
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁶
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ²⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6}
Raros:	Exacerbación de la diabetes pre-existente
	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria



Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ³⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ³⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ³⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ⁸
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/Ileo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ¹ , elevación de los niveles de gamma-GT ¹
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ¹
Raros:	Ictericia ⁴ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁸ , síndrome de Stevens-Johnson ⁸
Frecuencia desconocida:	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuidad) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, piroxia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹³

2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.



8. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) en varones; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL ($8,07$ mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL ($7,45$ mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los periodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL.
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $<0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.





28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $>1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.

32. Ver sección 4.6.

33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$), raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raros ($<1/10.000$).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ³

1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “National Institutes of Health”) o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4.



Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.





La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmuno ensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.

**3.1.9.2. XARELTO® 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
XARELTO® 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
XARELTO® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20029235 / 20029236 / 19998726
Radicado : 20181132290 / 20181132294 / 20181132299
Fecha : 03/07/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 10mg de Rivaroxabán Micronizado

Cada comprimido contiene 15mg de Rivaroxabán Micronizado

Cada comprimido contiene 20mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes.



Contraindicaciones:

El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido; en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p.ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva); en los pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, el uso del rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Menores de 18 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 9
- Información para prescribir versión 9

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Método de administración

Vía oral

Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Página 181 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes - posología y método de administración

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes : Método de administración
Vía oral

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado

	Periodo de Tiempo	Programa de Dosis	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de TVP o EP recurrentes	Día 1 - 21	15mg dos veces al día	30mg
	Día 22 en adelante	20mg una vez al día	20mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP	10mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10mg o 20mg

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:
Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.
Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos



Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse de tomar 30 mg de Xarelto al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse de tomar la dosis diaria recomendada. El paciente debe continuar con la toma regular de dosis una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas. Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con disfunción renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xarelto se administra a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto debe emplearse con precaución en estos pacientes (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes con CrC: <15 mL/min.



Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto y, por tanto, no debe emplearse.

Cambio de Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Xarelto a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Xarelto y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto. Después de discontinuar Xarelto, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xarelto 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xarelto a anticoagulantes parenterales

Suspender Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Xarelto.

Niños y adolescentes

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

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.



Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativo (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con válvulas protésicas cardíacas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones



plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN). Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.



Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas. .

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes: Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar.

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que



podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

SPAF: pacientes que se someten a una PCI con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una PCI con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

Nuevas reacciones adversas:

Eventos Adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18,244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o solo 10 mg	47 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que



afectan a la hemostasia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia (ver sección “Sobredosis/Tratamiento de sangrado”).

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP/EP/Extension / CHOICE)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Confusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP/EP/Extension / CHOICE)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea).

* Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

<La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 20.0>.

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: Riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico.

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática).

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 9
- Información para prescribir versión 9

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Método de administración

Vía oral



Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente. No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg

Tratamiento y prevención de la tvp y del ep recurrentes - posología y método de administración

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes : Método de administración Vía oral

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.



Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado

	Periodo de Tiempo	Programa de Dosis	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de TVP o EP recurrentes	Día 1 - 21	15mg dos veces al día	30mg
	Día 22 en adelante	20mg una vez al día	20mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP	10mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10mg o 20mg

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse de tomar 30 mg de Xarelto al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse de tomar la dosis diaria recomendada. El paciente debe continuar con la toma regular de dosis una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Dosis diaria máxima



La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con disfunción renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xarelto se administra a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto debe emplearse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes con CrC: <15 mL/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto y, por tanto, no debe emplearse.

Cambio de Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Xarelto a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por

Página 195 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Xarelto y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto. Después de discontinuar Xarelto, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xarelto 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xarelto a anticoagulantes parenterales

Suspender Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Xarelto.

Niños y adolescentes

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

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativo (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).



Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con válvulas protésicas cardíacas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.



En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN). Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Página 198 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas. .



Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes: Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar.

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

SPAF: pacientes que se someten a una PCI con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una PCI con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

**Nuevas reacciones adversas:****Eventos Adversos****Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18,244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o solo 10 mg	47 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia.

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Sincope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea).

* Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

<La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 20.0>.

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: Riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto.



Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico.
Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática).
Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia

3.1.9.3. JARDIANCE DUO® 5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 12.5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 5 mg/1000 mg
JARDIANCE DUO® 12.5 mg/1000 mg

Expediente : 20081680 / 20101206 / 20101181 / 20101182
 Radicado : 20181125808 / 20181125811 / 20181125813 / 201811258178
 Fecha : 22/06/2018
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empaglifozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empaglifozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empaglifozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empaglifozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 - en los que no se logra un control adecuado con metformina - en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina - que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes - cetoacidosis diabética - precoma diabético - insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) -

Página 204 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados -afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock precauciones: acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia. Diagnóstico: el riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de ph sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente. Función renal: dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo: - como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal -

como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada el deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población. En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con jardiance duo. Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen: sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la sglt-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por





lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Infecciones de las vías urinarias: la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. Ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias. Administración de un medio de contraste yodado: dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal. Cirugía: debido al componente metformina de este producto, jardiance duo debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal. Advertencias: generalidades: jardiance duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. Embarazo: los datos que existen sobre el uso de jardiance duo o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente. Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de jardiance duo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de





empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con jardiance duo. Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de jardiance duo o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

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 V_11 18 de octubre de 2017
- Inserto 2017OCT18_V11

Nueva dosificación:

Posología y administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de Jardiance DUO es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance DUO debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, puede aumentarse a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de JARDIANCE DUO deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.





Cuando Jardiance DUO se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance DUO se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Jardiance DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Empagliflozina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg.* Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg.*	No se requiere un ajuste de la dosis.



	La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se recomienda el uso de empagliflozina

*Si no se dispone de la dosis adecuada de Jardiance DUO, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance DUO en menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ o $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), debido al componente metformina.
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Advertencias y precauciones especiales

Generalidades

Jardiance DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores



Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica [2]

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con metformina y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal, y comprobado que es estable, véanse las secciones Posología e Interacciones.

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. Jardiance DUO está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse Jardiance DUO con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.



En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de Jardiance DUO está contraindicado debido al componente metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance DUO debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Jardiance DUO.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance DUO hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con



empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

Jardiance DUO debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal, y comprobado que es estable.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de Jardiance DUO o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance DUO durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La sustancia metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance DUO.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Jardiance DUO o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.





Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 o 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

El perfil de seguridad global de empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido.

Los estudios de diseño doble ciego, comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.



Tabla 2 Efectos secundarios informados en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y efectos secundarios derivados de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	Empagliflozina y metformina
Clasificación por sistema y órgano	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1, 2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis) ⁶
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3, 4} Cetoacidosis ⁶
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2,3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁶ , urticaria ^{3, 6} , eritema ³) Angioedema ^{2,6}
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ²
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹



	Aumento del hematocrito ^{2,7} Aumento de lípidos en suero ^{2,7}
--	--

¹ Véanse las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Efectos secundarios identificados de la monoterapia de empagliflozina.

³ Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

⁶ Efectos secundarios identificados a partir de la experiencia posterior a la comercialización

⁷ Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional

Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con empagliflozina.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.





Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de Jardiance DUO debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben





dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina.
- Inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el cambio de grupo para la contraindicación con base en el funcionamiento renal, que modifiko de TFG (tasa de filtración glomerular) menor de 60 mL/min/ 1,73m² a menor de 30 mL/min/ 1,73m².

El interesado debe incluir dentro de preacuciones y advertencias Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que se consideran un posible efecto de clase.



**3.1.9.4. OFEV 100 mg
OFEV 150 mg**

Expediente : 20126426 / 20103084
Radicado : 20181021142 / 20181021140
Fecha : 06/02/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim

Composición:

Cada capsula blanda contiene 100mg de Nintedanib
Cada capsula blanda contiene 150mg de Nintedanib

Forma farmacéutica:

Capsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

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.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad
Trastornos gastrointestinales.

Diarrea

En los estudios impulsivos, 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 la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una 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 severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse 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 discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación 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 terapia antiemética), 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 severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con ofev®

Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o severa (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev® en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, ggt), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con ofev®, y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 5 veces el límite superior del rango normal (uln), se recomienda la interrupción del tratamiento con ofev®, y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, 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. 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).

Hemorragia



La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios impulsivos con ofev[®], no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

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 impulsivos. 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.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios impulsivos. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de 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 de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de 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 impulsivos, 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 impulsivos, 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 [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de 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.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas



No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios impulsivos. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. 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.

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 (maximum recommended human dose, mrhd), de 250 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 (véase la sección toxicología). 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[®].

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino 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 excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (= 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®.

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 ya advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 0286-11 del 14 de Noviembre de 2017
- Inserto versión 2017NOV14_v11

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 (véase la sección Advertencias y precauciones especiales, 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

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 (véase la sección Farmacocinética).

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 (véase la sección Farmacocinética). 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).

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 (véase la sección Estudios clínicos), 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 (véase la sección Efectos secundarios). 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 (véase la sección Efectos secundarios). 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 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 y o desequilibrio electrolítico

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.

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. (véase la sección Posología y administración/Toma recomendada). 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.

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.

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 (véase la sección Toxicología). 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 (véase la sección Toxicología). 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.

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 (véase la sección Farmacocinética). 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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. 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 (véase la sección Farmacocinética). 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.

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 1 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

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.

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, únicamente así:

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

Página 232 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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).

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

Falla renal

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 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 y o desequilibrio electrolítico

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

Página 235 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

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.





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.

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.

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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. 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.

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 1 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**

- 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.

Así mismo, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de incluir en precauciones y advertencias falla renal.

3.1.9.5. ADVIL MAX

Expediente : 19944048
Radicado : 20181127657
Fecha : 26/06/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada capsula blanda contiene 400mg de Ibuprofeno



Forma farmacéutica:
Cápsula Blanda

Indicaciones:
Analgésico y antipirético.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (aínes), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

Advertencias y precauciones: suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. Interacciones: si está consumiendo otro aine, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (acv), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. Embarazo y lactancia: como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No usar durante el tercer trimestre del embarazo. Sobredosis: en caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

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
 - Resumen de características del producto SPC (Información para Prescribir)
- Versión 2.0 de Junio de 2018

Nueva dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): Tome 1 cápsula blanda (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 cápsulas blandas (líquidas) (1200 mg de ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio





(cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación.





Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

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

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

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:

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

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, únicamente así:

Nueva dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): Tome 1 cápsula blanda (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 cápsulas blandas (líquidas) (1200 mg de ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.





Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Tercer trimestre de embarazo

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una





reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y lactancia:





Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:

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

Así mismo, se debe ajustar el resumen de las características del producto al presente concepto y de la siguiente manera:

Indicaciones terapéuticas:

Analgésico y antipirético. Útil en dolor leve a moderado en:

- Cabeza
- Espalda
- Muscular
- Asociados al resfriado común
- Cabeza asociados a migraña
- Articular
- Cólico menstrual
- Dental

Alivio de dolores severos hasta por 8 horas en 1 cápsula.

3.1.9.6. NIZORAL Crema

Expediente : 19990134
Radicado : 20181130973
Fecha : 29/06/2018
Interesado : Janssen CILAG S.A.

Composición:



Cada 100g de crema contiene 2g de Ketoconazol

Forma farmacéutica:
Crema topica

Indicaciones: Micosis profundas y superficiales causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ketoconazol, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de dos años de edad.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 4 de Octubre de 2017
- Información para prescribir versión 4 de Octubre de 2017

Nueva dosificación:
Posología y administración

Posología

Candidiasis cutánea, tiña corporis, tiña cruris, tiña manus, tiña pedis y tiña (pitiriasis) versicolor: se recomienda aplicar Nizoral® Crema al 2% una vez al día para cubrir el área afectada y circundante.

Dermatitis seborreica: Nizoral® Crema al 2% se debe aplicar en el área afectada 1 ó 2 veces al día.

La duración usual del tratamiento es: Tiña versicolor 2 - 3 semanas, infecciones por levaduras 2-3 semanas, tiña cruris 2-4 semanas, tiña corporis 3-4 semanas, tiña pedis 4-6 semanas.

La duración inicial usual del tratamiento en dermatitis seborreica es de 2 a 4 semanas. La terapia de mantenimiento se aplica una o 2 veces semanalmente en dermatitis seborreica.



El tratamiento se debe continuar, hasta algunos días después de la desaparición de todos los síntomas. Se debe reconsiderar el diagnóstico si no se observa mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Existen datos limitados del uso de ketoconazol 2% crema en pacientes pediátricos.

Administración

Administración tópica en la piel

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.6.6.

3.1.9.7. NORSIC® 300 MG TABLETA CUBIERTA

Expediente : 20061521
Radicado : 20181132955
Fecha : 04/07/2018
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300mg de Quetiapina

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la esquizofrenia, tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere revisión oftalmológica periódica durante el tratamiento. Precauciones: pacientes con diabetes mellitus, o con factores de riesgo para diabetes mellitus y con síntomas de hiperglicemia deben ser sometidos a monitoreos regular de los niveles de glucosa al inicio y durante el tratamiento. Se



puede presentar hipotensión ortostática, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. Precauciones en ancianos mayores de 65 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 0.2 de 11-Jun-2018
- Información para prescribir versión 0.2 de 11-Jun-2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.



La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Confidential NORSIC® Comprimidos recubiertos INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN 11-Jun-2018 Versión 0.2 Página 2 of 18 Fuente: MSmPC V0.2 11-Jun-2018.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal





No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8.), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado

Página 253 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.





El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de



pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.



Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT



En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de





mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección 4.8). Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso



Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.





Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Modificación de reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,29} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁸
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁶
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ²⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6} , Exacerbación de la diabetes pre-existente
Raros:	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria

Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ²⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ⁸
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/íleo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ³
Raros:	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida:	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuación) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹³

¹ Ver Sección 4.4

² Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis. (Ver sección 4.4)

5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.



6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) en varones; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL ($8,07$ mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL ($7,45$ mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL.
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $<0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).



28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $>1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (Ver Sección 4.4).
32. Ver sección 4.6.
33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$), raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raros ($<1/10.000$).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ³

1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de





quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimo-inmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.



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
- Inserto versión 0.2 de 11-Jun-2018
- Información para prescribir versión 0.2 de 11-Jun-2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.



Confidential NORSIC® Comprimidos recubiertos INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN 11-Jun-2018 Versión 0.2 Página 2 of 18 Fuente: MSmPC V0.2 11-Jun-2018.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Página 270 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que

Página 271 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos





psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía





Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se



dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfoquinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan



efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiper glucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.





El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia



Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/ileo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los

Página 278 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en

Página 279 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Modificación de reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.



Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,29} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁸
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁶
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ³⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6}
Raros:	Exacerbación de la diabetes pre-existente
Raros:	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{3,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria

Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ²⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ⁸
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/íleo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ¹ , elevación de los niveles de gamma-GT ³
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ³
Raros:	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida:	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuación) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹³

¹ Ver Sección 4.4

² Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.

5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.



6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) en varones; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL ($8,07$ mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL ($7,45$ mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL.
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $< 0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $> 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.
32. Ver sección 4.6.
33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ³

1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “National Institutes of Health”) o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un



conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.





No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.

3.1.9.8. BETNOVATE CREMA BETNOVATE LOCIÓN CAPILAR

Expediente : 27705 / 20055745
Radicado : 20181133743 / 20181133745
Fecha : 05/07/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Valerato de Betametasona equivalente a Betametasona 0,1g
Valerato de Betametasona 0,11400g

Forma farmacéutica:

Crema

Loción

Indicaciones:

Betnovate® es un corticoesteroide tópico potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año de edad, para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis respondedoras a esteroides. Éstas incluyen las siguientes:

- Dermatitis atópica (incluyendo dermatitis atópica infantil)
- Dermatitis numular (eccema discoide)
- Prúrigo nodular
- Psoriasis (excluyendo psoriasis en placas diseminada)
- Liquen crónico simple (neurodermatitis) y liquen plano
- Dermatitis seborreica
- Dermatitis por contacto irritativa o alérgica
- Lupus eritematoso discoide



- Adjunto al tratamiento con esteroides sistémicos para eritrodermia generalizada
- Reacciones por picaduras de insectos
- Miliaria (salpullido por calor)

Contraindicaciones:

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con betnovate®:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral

Betnovate® está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

Betnovate® debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hha), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- potencia y fórmula del esteroide tópico
- duración de la exposición
- aplicación en un área de superficie extensa
- uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo)
- aumento de la hidratación del estrato córneo
- uso en áreas de piel delgada como la cara
- uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que

Página 288 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

Niños: en lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Riesgo de infección con oclusión: la infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

Uso en psoriasis: los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Aplicación en la cara: la aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

Aplicación en párpados: Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

Infección concomitante: debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de pierna: algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

Precauciones especiales de almacenamiento: las condiciones de almacenamiento dependen de la vida útil registrada localmente. Mantenga el envase bien cerrado cuando no esté en uso. Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor. No deje loción betnovate® a la luz solar directa.

6. Cambio en el ítem de dosificación, el cual figurará en adelante así:

Adultos, ancianos y niños mayores de 1 año: las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.



Los ungüentos son especialmente apropiados para las lesiones secas, liquenificadas o escamosas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de betnovate®, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 - 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la loción betnovate®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Dermatitis atópica (eccema): el tratamiento con betnovate® debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento. Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender betnovate® abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes: pacientes que recidivan con frecuencia: una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.



Niños: betnovate® está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar betnovate®, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Ancianos: los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia renal / hepática: en el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

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 GDS09/IP104
- Información para prescribir Versión GDS09/IP104

Nueva dosificación:

Adultos, Ancianos y Niños mayores de 1 año

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.





En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de Betnovate, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de polietileno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la Loción Betnovate, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento con Betnovate debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betnovate abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes

Pacientes que recidivan con frecuencia

Una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Niños

Betnovate está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betnovate, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Ancianos



Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia Renal / Hepática

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Contraindicaciones

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas Betnovate:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral

Betnovate está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

Advertencias y Precauciones

Betnovate debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- Potencia y fórmula del esteroide tópico
- Duración de la exposición

- Aplicación en un área de superficie extensa
 - Uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))
 - Aumento de la hidratación del estrato córneo
 - Uso en áreas de piel delgada como la cara
 - Uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
 - En comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.
- Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

Uso en psoriasis

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Aplicación en la cara

La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

Aplicación en párpados

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

Infección concomitante

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de pierna

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

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
- Inserto versión GDS09/IPI04
- Información para prescribir Versión GDS09/IPI04

Nueva dosificación:

Adultos, Ancianos y Niños mayores de 1 año

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de Betnovate, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.



Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la Loción Betnovate, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento con Betnovate debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betnovate abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes

Pacientes que recidivan con frecuencia

Una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Niños

Betnovate está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betnovate, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Ancianos

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción

sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia Renal / Hepática

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Contraindicaciones

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas Betnovate:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral

Betnovate está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

Advertencias y Precauciones

Betnovate debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- Potencia y fórmula del esteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en un área de superficie extensa

- Uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))
- Aumento de la hidratación del estrato córneo
- Uso en áreas de piel delgada como la cara
- Uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- En comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos. Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

Uso en psoriasis

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Aplicación en la cara

La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

Aplicación en párpados

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

**Infección concomitante**

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de pierna

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

**3.1.9.9. EXFORGE® 5/80 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 5/160 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 5/320 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 10/160 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 10/320 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**

Expediente : 19977790 / 19977789 / 20003839 / 19977792 / 20003836

Radicado : 20181125747 / 20181125748 / 20181125749 / 20181125755 /
20181125761

Fecha : 22/06/2018

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Amlodipino + 80mg de Valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Amlodipino + 160mg de Valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Amlodipino + 320mg de Valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 10mg de Amlodipino + 160mg de Valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 10mg de Amlodipino + 320mg de Valsartán

Forma farmacéutica:

Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo.

Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II





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 NPI Ref. No. N/A del 14 de octubre de 2015
- Declaración Sucinta NSS Ref. No. N/A, del 14 de octubre de 2015

Nueva dosificación:
Posología y administración

Posología

Población destinataria general

En los pacientes cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con una monoterapia puede sustituirse esta por el tratamiento a base de la combinación de fármacos de Exforge. La dosis recomendada es de un comprimido al día. Si fuera adecuado clínicamente, se puede pasar directamente de la monoterapia a la combinación en dosis fijas.

Por comodidad, los pacientes que reciban valsartán y amlodipino en comprimidos distintos pueden pasar a utilizar comprimidos de Exforge que contengan las mismas dosis de los citados fármacos.

Exforge puede utilizarse como terapia inicial en pacientes que previsiblemente vayan a precisar varios medicamentos para alcanzar los valores deseados de tensión arterial. La elección de Exforge como terapia inicial de la hipertensión debe basarse en una evaluación de los posibles riesgos y beneficios.

Como terapia inicial, normalmente se empieza por administrar la dosis de 5/80 mg de Exforge una vez al día. Después de 1 o 2 semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de un comprimido diario de 10/320 mg según resulte necesario para regular la tensión arterial. No se recomienda el uso de Exforge como tratamiento inicial en los pacientes con hipovolemia intravascular.

La dosis máxima es de 10/320 mg.

Tanto el amlodipino como el valsartán en monoterapia pueden administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de Exforge con un poco de agua.

Poblaciones especiales



Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Disfunción hepática

A causa del amlodipino y el valsartán, se debe tener cuidado a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos de las vías biliares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Exforge en los pacientes menores de 18 años de edad, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad, pues estas personas toleran ambos principios activos de Exforge tan bien como los pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo.
- El uso concomitante de Exforge con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

Advertencias y precauciones

Pacientes hiponatrémicos o hipovolémicos

En estudios comparativos con placebo se ha observado una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Exforge. En los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico se halle activado (como son los pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) y que estén recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina puede aparecer hipotensión sintomática. Se recomienda corregir dicho trastorno antes de administrar Exforge o mantener una estrecha vigilancia médica al inicio del tratamiento.



Si apareciese hipotensión con la administración de Exforge se debe colocar al paciente en decúbito supino y, en caso necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Hiperpotasemia

El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar la concentración de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos existe la posibilidad de un aumento de la uremia y de la creatinina sérica.

Pacientes con disfunción renal

No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <10 ml/minuto), por lo que se aconseja cautela en estos casos. No es necesario ajustar la dosis de Exforge en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular < 30 ml/min).

Pacientes con trasplante renal

Hasta el momento no existe experiencia sobre la inocuidad de Exforge en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente.

Pacientes con disfunción hepática

En su mayor parte, el valsartán se elimina inalterado a través de la bilis, mientras que el amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o con trastornos obstructivos de las vías biliares.

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes



con signos de angioedema, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exforge y no volver a administrar el medicamento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio
En general, los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente un análisis de la función renal.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Al comienzo de la administración del amlodipino o al aumentar la dosis de dicho fármaco existe el riesgo de que se produzca una agudización de la angina de pecho o un infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes con arteriopatías coronarias obstructivas severas.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Como ocurre con todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufran estenosis de las válvulas aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas reacciones adversas:

La inocuidad de Exforge se evaluó en cinco estudios clínicos comparativos en los que participaron 5175 pacientes, de los cuales 2613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones o eventos adversos (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia decreciente, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$), incluidas las comunicaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas con Exforge

Infecciones e infestaciones	
Frecuente:	Rinofaringitis, gripe
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Raro:	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
Raro:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Infrecuente:	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente:	Vértigo
Raro:	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Infrecuente:	Taquicardia, palpitaciones
Raro:	Síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente:	Hipotensión ortostática
Raro:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente:	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente:	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, sequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Exantema, eritema
Raro:	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente:	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
Raro:	Espasmos musculares, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
Raro:	Polaquiuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Raro:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuente:	Edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, cansancio, rubefacción, astenia, sofocos



Información adicional sobre la combinación

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento ya finalizados, en los que la combinación se comparó con placebo o con un tratamiento activo, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la combinación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipino (9%).

Análisis de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipino presentaron diferencias considerables en los resultados de los análisis clínicos con respecto a las cifras iniciales. Después del tratamiento, se observó una incidencia ligeramente mayor de incrementos notorios del nitrógeno ureico en sangre en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de biterapia con amlodipino y valsartán (5,5%) que en el grupo del placebo (4,5%).

Información adicional sobre los monofármacos componentes

La administración de Exforge puede entrañar las mismas reacciones adversas que ya se han notificado con alguno de los componentes individuales, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Amlodipino

La Tabla 2 recoge otros eventos adversos notificados con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su asociación causal con el fármaco.

Como los ensayos clínicos con el amlodipino se realizaron en condiciones muy diversas, las frecuencias de los eventos adversos observados en dichos ensayos clínicos no son comparables entre sí y puede que no reflejen las que se registran en la práctica.

Tabla 2 Eventos adversos registrados con el amlodipino en monoterapia



Trastornos oculares	
Infrecuente	Diplopía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raro	Trombocitopenia, leucocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raro	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raro	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuente	Insomnio, cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuente	Temblores, hipoestesia, disgeusia
Muy raro	Neuropatía periférica, hipertoniá
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Vómitos, dispepsia
Muy raro	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raro	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, fotosensibilidad
Muy raro	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuente	Trastorno de la micción, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuente	Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuente	Dolor, malestar general, dolor torácico
Pruebas complementarias	
Infrecuente	Disminución de peso, aumento de peso
Muy raro	Elevación de enzimas hepáticas (casi siempre compatible con colestasis)

Valsartán

En la Tabla 3 se presentan otras reacciones adversas notificadas correspondientes a los ensayos clínicos, la experiencia de uso comercial del producto y los resultados de laboratorio en la indicación de hipertensión, ordenadas según la clase de órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia de uso comercial del producto y a los resultados de laboratorio no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Tabla 3 Reacciones adversas registradas con el valsartán en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutrocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Aumento de la potasemia
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Anomalías en las pruebas de función hepática, incluido el aumento de la bilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales, aumento de la creatinina en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, virosis.

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, únicamente así:

**Nueva dosificación:
Posología y administración**

Posología

Población destinataria general

En los pacientes cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con una monoterapia puede sustituirse esta por el tratamiento a base de la combinación de fármacos de Exforge. La dosis recomendada es de un comprimido al día. Si fuera adecuado clínicamente, se puede pasar directamente de la monoterapia a la combinación en dosis fijas.

Por comodidad, los pacientes que reciban valsartán y amlodipino en comprimidos distintos pueden pasar a utilizar comprimidos de Exforge que contengan las mismas dosis de los citados fármacos.

Exforge puede utilizarse como terapia inicial en pacientes que previsiblemente vayan a precisar varios medicamentos para alcanzar los valores deseados de

Página 307 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tensión arterial. La elección de Exforge como terapia inicial de la hipertensión debe basarse en una evaluación de los posibles riesgos y beneficios.

Como terapia inicial, normalmente se empieza por administrar la dosis de 5/80 mg de Exforge una vez al día. Después de 1 o 2 semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de un comprimido diario de 10/320 mg según resulte necesario para regular la tensión arterial. No se recomienda el uso de Exforge como tratamiento inicial en los pacientes con hipovolemia intravascular.

La dosis máxima es de 10/320 mg.

Tanto el amlodipino como el valsartán en monoterapia pueden administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de Exforge con un poco de agua.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Disfunción hepática

A causa del amlodipino y el valsartán, se debe tener cuidado a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos de las vías biliares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Exforge en los pacientes menores de 18 años de edad, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad, pues estas personas toleran ambos principios activos de Exforge tan bien como los pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. En esos casos debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones



- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo.
- El uso concomitante de Exforge con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

Advertencias y precauciones

Pacientes hiponatrémicos o hipovolémicos

En estudios comparativos con placebo se ha observado una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Exforge. En los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico se halle activado (como son los pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) y que estén recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina puede aparecer hipotensión sintomática. Se recomienda corregir dicho trastorno antes de administrar Exforge o mantener una estrecha vigilancia médica al inicio del tratamiento.

Si apareciese hipotensión con la administración de Exforge se debe colocar al paciente en decúbito supino y, en caso necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Hiperpotasemia

El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar la concentración de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos existe la posibilidad de un aumento de la uremia y de la creatinina sérica.

Pacientes con disfunción renal

No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <10 ml/minuto), por lo que se aconseja cautela en estos casos. No es necesario ajustar la dosis de Exforge en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.





Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular < 30 ml/min).

Pacientes con trasplante renal

Hasta el momento no existe experiencia sobre la inocuidad de Exforge en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente.

Pacientes con disfunción hepática

En su mayor parte, el valsartán se elimina inalterado a través de la bilis, mientras que el amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o con trastornos obstructivos de las vías biliares.

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes con signos de angioedema, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exforge y no volver a administrar el medicamento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio

En general, los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente un análisis de la función renal.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Al comienzo de la administración del amlodipino o al aumentar la dosis de dicho fármaco existe el riesgo de que se produzca una agudización de la angina de

pecho o un infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes con arteriopatías coronarias obstructivas severas.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Como ocurre con todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufran estenosis de las válvulas aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas reacciones adversas:

La inocuidad de Exforge se evaluó en cinco estudios clínicos comparativos en los que participaron 5175 pacientes, de los cuales 2613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones o eventos adversos (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia decreciente, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\,000$), incluidas las comunicaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas con Exforge

Infecciones e infestaciones	
Frecuente:	Rinofaringitis, gripe
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Raro:	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
Raro:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Infrecuente:	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente:	Vértigo
Raro:	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Infrecuente:	Taquicardia, palpitaciones
Raro:	Síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente:	Hipotensión ortostática
Raro:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente:	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente:	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, sequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Exantema, eritema
Raro:	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente:	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
Raro:	Espasmos musculares, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
Raro:	Polaquíuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Raro:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuente:	Edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, cansancio, rubefacción, astenia, sofocos

Información adicional sobre la combinación

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento ya finalizados, en los que la combinación se comparó con placebo o con un tratamiento activo, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la combinación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipino (9%).

Análisis de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipino presentaron diferencias considerables en los resultados de los análisis clínicos con respecto a las cifras iniciales. Después del tratamiento, se observó una incidencia ligeramente mayor de incrementos notorios del nitrógeno ureico en sangre en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de biterapia con amlodipino y valsartán (5,5%) que en el grupo del placebo (4,5%).



Información adicional sobre los monofármacos componentes

La administración de Exforge puede entrañar las mismas reacciones adversas que ya se han notificado con alguno de los componentes individuales, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Amlodipino

La Tabla 2 recoge otros eventos adversos notificados con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su asociación causal con el fármaco.

Como los ensayos clínicos con el amlodipino se realizaron en condiciones muy diversas, las frecuencias de los eventos adversos observados en dichos ensayos clínicos no son comparables entre sí y puede que no reflejen las que se registran en la práctica.

Tabla 2 Eventos adversos registrados con el amlodipino en monoterapia

Trastornos oculares	
Infrecuente	Diplopía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raro	Trombocitopenia, leucocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raro	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raro	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuente	Insomnio, cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuente	Temblores, hipoestesia, disgeusia
Muy raro	Neuropatía periférica, hipertonía
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Vómitos, dispepsia
Muy raro	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raro	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, fotosensibilidad
Muy raro	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Infrecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuente	Trastorno de la micción, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuente	Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuente	Dolor, malestar general, dolor torácico
Pruebas complementarias	
Infrecuente	Disminución de peso, aumento de peso
Muy raro	Elevación de enzimas hepáticas (casi siempre compatible con colestasis)

Valsartán

En la Tabla 3 se presentan otras reacciones adversas notificadas correspondientes a los ensayos clínicos, la experiencia de uso comercial del producto y los resultados de laboratorio en la indicación de hipertensión, ordenadas según la clase de órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia de uso comercial del producto y a los resultados de laboratorio no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Tabla 3 Reacciones adversas registradas con el valsartán en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutrocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Aumento de la potasemia
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Anomalías en las pruebas de función hepática, incluido el aumento de la bilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia y disfunción renales, aumento de la creatinina en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, virosis.

Así mismo, el interesado debe ajustar el inserto y la declaración sucinta al presente concepto.

3.1.9.10. EXCEDRIN TABLETAS 250 MG

Expediente : 227643
Radicado : 2017128225 / 20181127856
Fecha : 26/06/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Página 314 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: cada tableta contiene 250mg de acetaminofén (paracetamol) + 250mg de aspirina (ácido acetil salicílico) + 65mg de cafeína

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Excedrin extrafuerte comprimidos recubiertos es para aliviar temporalmente dolores fuertes y dolores leves debidos a: cefalea, resfrió, artritis, dolores musculares, sinusitis, dolor de dientes, dolor premenstrual y menstrual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes activos o a sus excipientes, insuficiencia renal o hepática, úlcera gástrica y enfermedad ácido péptica, no administrar concomitantemente con anticoagulantes. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004321 emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.9.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de sobredosis y reacciones adversas
- Inserto versión Julio, 2017 (PIL versión 21 Oct 2010/02-S del 5/Nov/2010)

Nueva dosificación:

Como tomar excedrin tabletas:

Adultos y niños de 12 años en adelante: Tomar 1 o 2 tabletas recubiertos cuando aparezcan los síntomas cada 6 horas. Para el dolor leve, una dosis de 1 tableta puede ser suficiente. No administrar más de 8 tabletas recubiertas en 24 horas. No exceder la dosis indicada.





Consumir un vaso de agua lleno con cada dosis.

No tomar Excedrin Tabletas por más de 10 días para el dolor o 3 días para la fiebre sin consultar al médico. Si los síntomas persisten, empeoran o si se presentan nuevos síntomas, consulte al médico.

Niños menores de 12 años: No recomendado.

Si se consume más Excedrin tabletas de lo que debería:

Tomar más de la dosis recomendada puede causar serios problemas de salud, incluyendo daño hepático serio. En caso de sobredosis, el paciente debe buscar ayuda médica o contactar al centro médico-asistencial de inmediato. La atención médica rápida es crítica para adultos; así como para los niños, incluso cuando no hay signos o síntomas.

Si los síntomas de sobredosis aparecen, ellos pueden incluir:

Mareos, zumbido en los oídos, sordera, sudoración, hiperventilación, fiebre, náuseas, vómitos, falta de apetito, palidez, somnolencia, sudoración, dolor abdominal (incluso 4 a 6 días después), dolor de cabeza, confusión, agitación, nerviosismo, insomnio, excitación, contracciones musculares, alteraciones visuales, colapso circulatorio, insuficiencia respiratoria, latido del corazón rápido o irregular.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Antes de tomar excedrin tabletas:

NO tome Excedrin Tabletas si:

- Si es alérgico o hipersensible al acetaminofén, ácido acetilsalicílico, cafeína o a cualquiera de los componentes
- Si tiene insuficiencia renal o hepática, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Si ha presentado reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINEs. Antecedentes de reacción alérgica a cualquier otro analgésico/antipirético (reductor de la fiebre)
- Evitar tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol.
- No administrar concomitantemente con anticoagulantes.
- No administrar concomitantemente con cualquier otro tipo de producto que contenga acetaminofén.
- Tercer semestre de embarazo o lactancia.
- Úlcera péptica, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa



Si alguno de estos enunciados le aplica, no tome Excedrin tabletas y consulte con el médico.

Tomar especial cuidado con Excedrin Tabletas:

Consulte con el médico antes de tomar Excedrin Tabletas en caso de:

Se requiere consejo médico antes de su uso, en caso de:

- Síndrome de Reye: Los niños y adolescentes que se encuentren en recuperación de varicela o síntomas similares a la gripe. Si al usar este producto se experimentan cambios en el comportamiento, con náuseas y vómito, consulte al médico, ya que pueden corresponder a síntomas tempranos del Síndrome de Reye una rara, pero sería enfermedad.
 - El ácido acetilsalicílico puede causar una severa reacción alérgica, la cual incluye erupciones, inflamación facial, asma (dificultad para respirar) o shock.
 - Si usted sufre de asma, úlceras, problemas estomacales como acidez, molestia estomacal o dolor de estómago que no cede o recurre, presión arterial alta, insuficiencia cardíaca, está tomando un diurético o tiene alguna otra condición sería que requiere monitoreo especial.
 - Si planea someterse a una cirugía (incluyendo cirugías menores, por ejemplo, extracciones dentales) porque este producto puede llevar a una mayor tendencia al sangrado.
 - Advertencia hepática: Este producto contiene Acetaminofén. Puede ocurrir daño hepático severo si:
 - ☐ Se consume más de 8 tabletas en 24 horas, la cual es la cantidad máxima diaria.
 - ☐ Se consume con otros medicamentos que contengan acetaminofén.
 - ☐ Toma 3 o más bebidas alcohólicas al día mientras está usando este producto
 - Advertencia sobre sangrado estomacal: Este producto contiene un AINE, el cual puede causar sangrado estomacal grave. La probabilidad es mayor si usted:
 - ☐ es anciano,
 - ☐ tiene úlceras o problemas gástricos
 - ☐ toma adelgazantes de la sangre o un medicamento esteroide.
 - El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
 - Toma por un período de tiempo mayor al indicado.
 - Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min).
 - Insuficiencia hepática moderada.
 - Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.
 - Si el paciente presenta fiebre y rigidez en el cuello, cefaleas que iniciaron después o a causa de una lesión en la cabeza, esfuerzo, tos o flexión, su

Página 317 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





primera cefalea ocurre después de los 50 años de edad, la peor cefalea de su vida, cefaleas diarias, problemas o efectos secundarios al tomar un analgésico/antipirético (reductor de la fiebre).

- Mantener fuera del alcance de los niños.

Si alguno de estos enunciados le aplica, no consuma Excedrin Tabletas y consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con Alimentos y bebidas:

Advertencia con el alcohol: Si consume 3 o más bebidas alcohólicas al día, consulte al médico si debe consumir acetaminofén y ácido acetilsalicílico u otro medicamento reductor de la fiebre. El acetaminofén y el ácido acetilsalicílico puede causar daño hepático y sangrado estomacal.

Advertencia con la cafeína: La dosis recomendada de este producto contiene aproximadamente tanta cafeína como una taza de café. Mientras se reciba este producto, el paciente deberá limitar el uso de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína, debido a que demasiada cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y ocasionalmente incremento en el latido cardíaco.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:

- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.
- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.
- Cualquier otro medicamento

También se debe asegurar que el médico conoce a cerca del historial médico del paciente y especialmente si el paciente está bajo el cuidado de un médico para cualquier condición grave.

Embarazo y Lactancia:

Si esta en embarazo o período de lactancia, consulte con el médico antes de usar este producto. Es especialmente importante no usar ácido acetil salicílico durante los tres primeros meses de embarazo, debido a que puede afectar al niño no nato o provocar complicaciones durante el parto.



Nuevas reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Excedrin Tabletas puede causar eventos adversos, aunque no todos los usuarios los presenten.

Suspenda el uso y consulte al médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- Reacciones alérgicas incluido asma
- Nerviosismo o insomnio
- Zumbido en los oídos o pérdida de la audición.
- El área adolorida se vuelve roja o inflamada.
- Dolor de estómago, malestar estomacal que empeora o no mejora, náuseas o vomito.
- Síndrome de Reye

Si alguno de los efectos adversos empeora o si nota otros efectos no listados en este inserto, consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:

- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.
- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.
- Cualquier otro medicamento.

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.

**3.1.9.11. AFINITOR 2.5 mg Tabletas
AFINITOR 5 mg Tabletas
AFINITOR 10 mg Tabletas**

Expediente : 20032740 / 20015216 / 20015207
Radicado : 20181129801 / 20181129807 / 20181129811
Fecha : 28/06/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Página 319 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Everolimus

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Everolimus

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Everolimus

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Afinitor en comprimidos está indicado para el tratamiento de:

- mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales (cm-rh+), en asociación con un inhibidor de la aromatasas después de una hormonoterapia.
 - pacientes con tumores neuroendocrinos (tne) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
 - pacientes con carcinoma avanzado de células renales (ccr), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-vegf (inhibidor de tirosin quinasa o bevacizumab).
 - pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (cet) asociado a un angiomiolipoma (aml) renal que no requiera cirugía inmediata.
- Afinitor en comprimidos y afinitor en comprimidos dispersables están indicados para el tratamiento de:
- pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (cet) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) que no requiera cirugía inmediata.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

Neumonitis no infecciosa la neumonitis no infecciosa es un efecto de clase farmacológica común a todos los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la enfermedad pulmonar intersticial) en pacientes que tomaban afinitor. Algunos de ellos fueron severos y, en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por pneumocystis jirovecii.



Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves, pueden continuar su tratamiento con afinitor sin modificar la dosis (véase la tabla 1 del apartado posología y administración).

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por p. Jirovecii.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas (véase la tabla 1 del apartado posología y administración).

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas -entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por p. Jirovecii y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis b- en pacientes tratados con afinitor. Algunas de esas infecciones fueron severas (p. Ej., provocaron una sepsis [incluido el shock séptico] o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales en pacientes adultos y pediátricos.



Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasora, suspenda la administración de afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *p. Jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus. La neumonía por *p. Jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *p. Jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

El tratamiento simultáneo con ieca puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar).

Estomatitis

La estomatitis (término que comprende las úlceras orales y la mucositis oral) es la reacción adversa notificada con más frecuencia en los pacientes tratados con afinitor. Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento. En caso de estomatitis se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema (véase la tabla 1 en el apartado posología y administración). No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis.

En un estudio de un solo grupo realizado con 92 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama se administró en forma de colutorio una solución oral de corticoesteroides sin alcohol etílico durante las primeras 8 semanas de tratamiento





con afinitor y exemestano, y se observó una reducción clínicamente significativa de la incidencia y la severidad de las estomatitis.

Casos de insuficiencia renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con afinitor. Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla.

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con afinitor (véase el apartado reacciones adversas). Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (bun), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con afinitor (véase el apartado reacciones adversas). Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento. Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con afinitor.

Lípidos en sangre

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con afinitor (véase el apartado reacciones adversas). Se aconseja solicitar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.



Interacciones

Se debe evitar la administración de afinitor con inhibidores potentes de la cyp3a4 o de la GPP.

Se debe tener cautela a la hora de administrar afinitor con inhibidores moderados de la cyp3a4 o de la gpp. Si fuera preciso administrar afinitor con un inhibidor moderado de la cyp3a4 o de la gpp, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de afinitor.

Se debe evitar la administración de afinitor con inductores potentes de la cyp3a4 o de la GPP. Si debe administrarse afinitor junto con un inductor potente de la cyp3a4 o de la gpp, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de afinitor si este se administra con inductores potentes de la cyp3a4 o de la gpp por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar afinitor con sustratos de la cyp3a4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase a de child-pugh), moderada (clase b de child-pugh) o severa (clase c de child-pugh).

No se recomienda tratar con afinitor a pacientes de ?18 años que presenten disfunción hepática severa (clase c de child-pugh), salvo que el posible beneficio justifique el riesgo.

No se recomienda tratar con afinitor a pacientes menores de 18 años con cet asociado a ascg que presenten disfunción hepática (clases a, b o c de child-pugh).

Vacunas

Durante el tratamiento con afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con cet asociado a ascg que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las directrices nacionales en materia de vacunación.



Complicaciones de la cicatrización de heridas

La cicatrización deficiente de heridas es un efecto general de los derivados de la rapamicina, entre ellos el everolimus, por lo que se impone la cautela al utilizar afinitor en el período periquirúrgico.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de afinitor en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, entre ellos embriotoxicidad y fetotoxicidad. Afinitor no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

La administración a ratas hembra de dosis orales de everolimus 70,1 mg/kg (que corresponde aproximadamente al 4% del auc0-24h en los pacientes que reciben la dosis diaria de 10 mg) determinó una mayor incidencia de pérdidas embrionarias preimplantatorias. El everolimus atravesó la barrera placentaria y resultó tóxico para el producto de la concepción. En las ratas, el everolimus causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con una exposición sistémica inferior al nivel terapéutico. Ello se reflejó en la mortalidad y el menor peso fetal. Con dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg se apreció una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En el conejo se observó embriotoxicidad en forma de un aumento de las resorpciones tardías que se produjo con la dosis oral de 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²). Con respecto a la superficie corporal, dicha dosis supone alrededor de 1,6 veces la dosis diaria de 10 mg recomendada para los adultos o la mediana de la dosis que recibieron los pacientes de ascg, y 1,3 veces la mediana de la dosis que recibieron los pacientes con cet y epilepsia refractaria. En la rata, la administración del everolimus a machos no se tradujo en efectos adversos de tipo embriofetal.

Datos en humanos

Se han comunicado casos de exposición al everolimus durante la gestación, tanto a través de la madre como del padre (embarazo de la pareja de un varón tratado con everolimus). No se han notificado anomalías congénitas. En algunos casos, las gestaciones evolucionaron sin incidencias y nacieron bebés normales sanos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el everolimus se elimina en la leche humana. No se han descrito casos de exposición al everolimus durante la lactancia en seres humanos. Sin embargo, en





los estudios con ratas se observó que el everolimus y sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche materna y alcanzaban una concentración 3,5 veces superior a la observada en el suero materno.

En consecuencia, las mujeres tratadas con afinitor no deben amamantar durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

A las mujeres con capacidad para procrear se las deberá informar de que los estudios con animales indican que afinitor es perjudicial para el feto. Las mujeres con vida sexual activa y capacidad para procrear deben usar un método anticonceptivo de gran eficacia (es decir, uno que se traduzca en una tasa anual de embarazos de <1% cuando se usa correctamente) mientras estén recibiendo afinitor y en las 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. No se debe prohibir a los varones que estén tomando afinitor que traten de tener descendencia.

Infecundidad

Ambos sexos

Datos en animales

En los estudios de la función reproductiva en animales, la fecundidad de las hembras no se vio afectada, aunque se observaron pérdidas preimplantacionales. En ratas macho se apreció una alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayores, mientras que con la dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Los valores citados se sitúan dentro del intervalo de exposición terapéutica (52 ng·h/ml y 414 ng·h/ml respectivamente, frente a la exposición de 560 ng·h/ml en seres humanos con la dosis de 10 mg/día) y provocaron una disminución de la fecundidad masculina. Hubo signos de reversibilidad.

Datos en humanos

El tratamiento con everolimus puede reducir la fecundidad masculina y femenina (véase el apartado datos sobre toxicidad preclínica). En pacientes tratadas con everolimus se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado entre la lutropina u hormona luteinizante (lh) y la folitropina u hormona foliculoestimulante (fsh), mientras que en varones tratados con everolimus se han observado valores sanguíneos elevados de fsh y lh, valores sanguíneos disminuidos de testosterona y azoospermia.



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 2018-PSB/GLC-0928-s de fecha de distribución el 20 de abril de 2018
- Declaración sucinta versión 2018-PSB/GLC-0928-s de fecha de distribución el 20 de abril de 2018

Nueva dosificación:

Posología y administración

Afinitor en comprimidos puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal.

Posología

El tratamiento con Afinitor debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos o en el tratamiento de pacientes con CET.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos o mientras no ocurran reacciones adversas inaceptables.

Población destinataria general

Posología en pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado o CET asociado a angiomiolipoma renal:

La dosis recomendada de Afinitor en comprimidos es de 10 mg una vez al día.

Posología en CET asociado a ASCG:

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (P) se expresa en kilogramos y la estatura (E), en centímetros:

$$SC = (P^{0,425} \times E^{0,725}) \times 0,007184$$



Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.

Seguimiento de la dosis

En los pacientes con CET y ASCG es necesario determinar las concentraciones de everólimus en sangre (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus»). Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everólimus = dosis actual × (concentración deseada / concentración actual)

Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado de equilibrio de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el umbral de C_{min} de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml), la nueva dosis de everólimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor y se ajustará ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.



En los pacientes con CET asociado a ASCG, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones posológicas

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas (RA) severas o intolerables puede exigir la interrupción temporal (con o sin reducción de la dosis) o la suspensión definitiva del tratamiento con Afinitor. Si se precisa reducirla, la dosis diaria propuesta es aproximadamente un 50% menor que la que se venía administrando. En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones relativas a la reducción de la dosis y a la suspensión transitoria o definitiva de la administración de Afinitor ante la aparición de RA. También se ofrecen en su caso recomendaciones de actuación generales. El médico ha de utilizar su criterio clínico para orientar el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un análisis de los beneficios y los riesgos del paciente en particular.

Tabla 1 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes.
	Grado 2 Sintomática, precisa intervención farmacológica; dificulta las AIVD ^c	Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
		síntomas sean de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 3 Síntomas severos; limitación de las ABVD ^c ; precisa oxigenoterapia	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Estomatitis	Grado 1 Asintomática o síntomas leves; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Tratar con un colutorio que no contenga alcohol etílico o enjuagues con solución salina (0,9%) varias veces al día.
	Grado 2 Dolor moderado; no dificulta la ingestión; se precisa dieta blanda	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 3 Dolor severo; dificulta la ingestión	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Otras reacciones adversas no hemáticas (excluidas las reacciones adversas metabólicas)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el





Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
		tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si reaparece una reacción de grado 2, interrumpir el tratamiento hasta que vuelva a ser de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Reacciones adversas metabólicas (p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas)	Grado 1 (<LIN ^e -75 000/mm ³ ; <LIN ^e -75,0 × 10 ⁹ /l)	No es preciso ajustar la dosis.

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 2 ($<75\ 000$ - $50\ 000/\text{mm}^3$; $<75,0$ - $50,0 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 3 ($<50\ 000$ - $25\ 000/\text{mm}^3$; $<50,0$ - $25,0 \times 10^9/\text{l}$) O	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 .
	Grado 4 ($<25\ 000/\text{mm}^3$; $<25,0 \times 10^9/\text{l}$)	Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 1 ($<\text{LIN}^e$ - $1500/\text{mm}^3$; $<\text{LIN}^e$ - $1,5 \times 10^9/\text{l}$) O	No es preciso ajustar la dosis.
Neutropenia (disminución de la cifra de neutrófilos)	Grado 2 (<1500 - $1000/\text{mm}^3$; $<1,5$ - $1,0 \times 10^9/\text{l}$)	
	Grado 3 (<1000 - $500/\text{mm}^3$; $<1,0$ - $0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 4 ($<500/\text{mm}^3$; $<0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 .

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
		Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
Neutropenia febril	Grado 3 RAN ^f <1000/mm ³ con una sola medición de >38,3 °C (101 °F) o temperatura de ≥38 °C (100,4 °F) persistente durante más de 1 hora.	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤2 y la fiebre haya desaparecido. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Interrumpir definitivamente el tratamiento.

^a Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.
Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.

^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50% respecto a la dosis administrada hasta el momento.

^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria

^d Evítese el uso de productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.

^e Límite inferior de la normalidad (LIN)

^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, debe reducirse la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para contrarrestar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, se debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

- Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal: Si se deja de administrar el inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Afinitor. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Afinitor anterior a la administración del inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP.
- CET asociado a ASCG: Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everólimus unas 2 semanas después.

Inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A4.

- Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal: Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente de la CYP3A4, estudie la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Afinitor (recomendación que se basa en datos farmacocinéticos experimentales) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis de Afinitor hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes de la CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de

la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente de la CYP3A4.

- CET asociado a ASCG:

- Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- En pacientes con ASCG que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everólimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Afinitor. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis, si procede, en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La adición de otro inductor potente de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La suspensión de la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de suspender la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4. Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del primero de los inductores potentes de la CYP3A4. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a angiomiolipoma renal.
- No se ha estudiado el efecto de Afinitor en niños menores de 1 año con CET asociado a ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.
- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a ASCG.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a ASCG:

Pacientes mayores de 18 años



- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus»). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes menores de 18 años

- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP. La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everólimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.



Modo de administración

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, siempre a la misma hora, ya sea sistemáticamente con alimentos o sistemáticamente sin alimentos.

Afinitor en comprimidos

Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar.

En el caso de los pacientes con CET asociado a ASCG que no puedan tragar comprimidos enteros, es posible disgregar los comprimidos de Afinitor en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) removiendo suavemente hasta que se hayan disgregado por completo (aproximadamente 7 minutos) e inmediatamente después beber todo el contenido del vaso. Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido que queda en el vaso para garantizar la administración de la dosis completa.

Dosis omitidas

Afinitor se puede tomar hasta 6 horas después de la hora habitual. Si pasaron más de 6 horas, debe omitirse la dosis de ese día y al día siguiente se debe tomar la dosis de Afinitor a la hora habitual. No debe tomarse una dosis doble para compensar la omitida.

Nuevas reacciones adversas:

Oncología: resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas (RA), presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador, se basa en los datos de seguridad agrupados de los pacientes que recibieron Afinitor (N = 2672) en los estudios clínicos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo o con tratamiento activo y los estudios de fase II relativos a las indicaciones oncológicas autorizadas.

Las RA más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador), considerando los datos de seguridad agrupados, fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron las siguientes: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea,

Página 341 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión arterial, aumento de la aspartato-transaminasa (AST), aumento de la alanina-transaminasa (ALT), neumonía y diabetes.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos oncológicos

En la Tabla 2 se presentan las categorías de frecuencia de las reacciones adversas registradas en el análisis de los datos conjuntos de seguridad.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Reacciones adversas observadas en los estudios oncológicos

Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Anemia	
Frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	neutropenia,
Infrecuentes	Pancitopenia	
Raras	Aplasia eritrocitaria pura	
Trastornos del sistema inmunitario		
Infrecuentes	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia	
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, diabetes, hiperlipidemia, deshidratación	hipofosfatemia, hipopotasemia,
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes	Insomnio	



Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea
Infrecuentes	Ageusia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hemorragia ^b , hipertensión arterial
Infrecuentes	Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Infrecuentes	Hemoptisis, embolia pulmonar
Raras	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dolor bucal, dispepsia, disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito
Frecuentes	Piel seca, trastorno ungueal, acné, eritema, síndrome de manos y pies ^e
Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgias
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria, insuficiencia renal
Infrecuentes	Aumento de la diuresis diurna, insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Menstruación irregular ^f

Infrecuentes	Amenorrea ^f
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia (fiebre), inflamación de mucosa
Infrecuentes	Dolor torácico no cardíaco, cicatrización deficiente de heridas
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la creatinina en sangre
^a Comprende todas las reacciones categorizadas en la clase «Infecciones e infestaciones»: frecuentes: neumonía e infecciones urinarias; infrecuentes: bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos y casos aislados de infecciones oportunistas (p. ej. aspergilosis, candidiasis y hepatitis B); raras: miocarditis viral. ^b Comprende diversas reacciones hemorrágicas en diferentes sitios no enumeradas por separado. ^c Comprende reacciones frecuentes: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: alveolitis, hemorragia pulmonar alveolar y toxicidad pulmonar. ^d Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, úlceras bucales y linguales; e infrecuentes: glositis, glosodinia. ^e Notificado como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. ^f La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.	

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios de fase III con doble enmascaramiento, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

- Hematología: disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de neutrófilos (o de todas ellas, en cuyo caso se registra como pancitopenia).
- Bioquímica clínica: aumento de la glucemia (en ayunas), aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, disminución de los fosfatos, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, disminución del potasio y de la albúmina.

La mayoría de las anomalías observadas (con incidencia $\geq 1/100$) fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2).

Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

- Hematología: disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la hemoglobina (muy frecuentes); disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la cifra de plaquetas, disminución de la cifra de leucocitos (todas frecuentes).
- Bioquímica clínica: aumento de la glucemia en ayunas (muy frecuente); disminución de los fosfatos, disminución del potasio, aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, aumento del colesterol (total), aumento de los triglicéridos, descenso de la albúmina (todas frecuentes).

Complejo de esclerosis tuberosa (CET): resumen del perfil toxicológico

La información sobre las reacciones adversas se basa en los datos agrupados de los pacientes con CET que recibieron Afinitor ($N = 612$; de ellos, 409 pacientes menores de 18 años) en tres ensayos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, que constaron de un período de tratamiento enmascarado y de un período sin enmascaramiento, y en un estudio de fase II no aleatorizado, sin enmascaramiento y con un solo grupo, los cuales sirvieron para fundamentar las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 3 y el apartado INDICACIONES).

Tabla 3 Estudios realizados con Afinitor en CET incluidos en la base de datos conjuntos de seguridad

Nombre del estudio Indicación	CRAD001C2485 ^a CET asociado a ASCG	EXIST-1 (M2301) CET asociado a ASCG	EXIST-2 (M2302) CET asociado a angiomiolipoma renal	EXIST-3 (M2304) CET asociado a epilepsia
Total de pacientes que recibieron everólimus	28	111 ^b	112 ^b	361 ^c

Nombre del estudio Indicación	CRAD001C2485 ^a CET asociado a ASCG	EXIST-1 (M2301) CET asociado a ASCG	EXIST-2 (M2302) CET asociado a angiomiolipoma renal	EXIST-3 (M2304) CET asociado a epilepsia
Duración mediana de la exposición, en meses (intervalo)	67,8 (4,7; 83,2)	47,1 (1,9; 58,3)	46,9 (0,5; 63,9)	<u>30,4</u> <u>(0,5;</u> <u>48,8)</u>
Exposición (expresada en años- paciente)	146	391	391	<u>833</u>

^a Ensayo sin enmascaramiento y con un solo grupo, sin grupo comparativo o de control.

^b Número total de pacientes que recibieron everólimus durante las fases de extensión con doble enmascaramiento y sin enmascaramiento, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everólimus.

^c Cantidad total de pacientes tratados con everólimus en las fases principal, de extensión y posterior a la extensión, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everólimus.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$) considerando la base de datos conjuntos de seguridad fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, pirexia (fiebre), rinofaringitis, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, vómitos, tos, erupción, cefalea, amenorrea, acné, neumonía, infección urinaria, sinusitis, menstruación irregular, faringitis, disminución del apetito, fatiga, hipercolesterolemia e hipertensión.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$) fueron: neumonía, estomatitis, amenorrea, neutropenia, pirexia (fiebre), menstruación irregular, hipofosfatemia, diarrea y celulitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

En la Tabla 4 se muestra la incidencia de reacciones adversas según la base de datos agrupados de los estudios clínicos en pacientes con CET que recibieron everólimus (que comprende tanto los estudios con doble enmascaramiento como el estudio no enmascarado y los períodos de extensión), en los cuales la mediana de la duración de la exposición fue de 36,8 meses (con, aproximadamente, 47 meses en los estudios

sobre CET asociado a ASCG y CET asociado a angiomiolipoma renal). Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (imposible de estimar a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente.

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	<u>Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis</u>
Frecuentes	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis
Infrecuentes	Herpes zóster, sepsis, bronquitis vírica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, agresividad, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
	Disgeusia
Infrecuentes	
Trastornos vasculares	
<u>Muy frecuentes</u>	<u>Hipertensión arterial</u>



<u>Frecuentes</u>	<u>Linfedema</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Epistaxis, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^a , diarrea, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción ^b , acné
Frecuentes	Piel seca, dermatitis acneiforme
Infrecuentes	Angioedema
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Amenorrea ^c , menstruación irregular ^c
Frecuentes	Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal
Infrecuentes	Retraso de la menstruación ^c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre), fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la lutropina (hormona luteinizante) en sangre
Infrecuentes	Aumento de la folitropina (hormona foliculoestimulante) en sangre

^a Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis, úlceras bucales, aftas; frecuentes: úlceras labiales y úlceras linguales; infrecuentes: dolor gingival, glositis.

^b Comprende reacciones muy frecuentes: erupción;
frecuentes: erupción eritematosa, eritema;
infrecuentes: erupción generalizada, erupción
maculopapular, erupción macular.

^c La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios en pacientes con CET, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

- Hematología: aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de linfocitos.
- Bioquímica clínica: aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, aumento de la ALT, disminución de los fosfatos, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento de la glucemia (en ayunas).

La mayoría de las anomalías de laboratorio fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

- Hematología: disminución de la cifra de neutrófilos, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de hemoglobina (frecuentes); disminución de la cifra de linfocitos, de plaquetas y de leucocitos (infrecuentes).
- Bioquímica clínica: disminución de los fosfatos, aumento de los triglicéridos, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento del colesterol (frecuentes); y aumento de la glucemia en ayunas (infrecuentes).

Descripción de algunas de las reacciones adversas

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión.



En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de insuficiencia renal (algunos con desenlace mortal) y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de amenorrea (incluida la amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de los cuales han resultado mortales.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento se han descrito casos de angioedema, con o sin administración simultánea de un IECA.

En un estudio de fase IV, de un solo grupo, realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales y negatividad del HER2 (N = 92), con el ánimo de reducir la incidencia y la severidad de la estomatitis se administró a las pacientes por vía tópica una solución oral de 0,5 mg/5 ml de dexametasona sin alcohol etílico (10 ml aplicados en forma de enjuague bucal durante 2 minutos, sin tragar el producto, cuatro veces al día durante 8 semanas) desde el comienzo del tratamiento con Afinitor (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día). No debían ingerirse alimentos ni bebidas durante al menos la hora siguiente a haber escupido la solución oral de dexametasona después del enjuague. Al cabo de 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 fue del 2,4% (n = 2/85 pacientes evaluables), que es menor que la incidencia histórica (27,4%; n = 132/482) procedentes del estudio de fase III realizado en esta población clínica (BOLERO-2). La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% (n = 16/85) y no hubo casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil toxicológico observado en este estudio coincidió en general con el ya determinado para el everólimus en los pacientes oncológicos y con CET, a excepción de la candidiasis oral, que se notificó en el 2,2% (n = 2/92) de las pacientes de este estudio y en el 0,2% (n = 1/482) de las pacientes del BOLERO-2.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

El uso pediátrico de Afinitor en comprimidos está recomendado para pacientes con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento quirúrgico inmediato. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de Afinitor en comprimidos en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal y CET en ausencia de ASCG ni en pacientes pediátricos con cáncer.





La seguridad de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG se demostró en dos ensayos clínicos.

El tipo, la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas fueron en general semejantes en todos los grupos de edad evaluados. La excepción fueron las infecciones, que se notificaron con más frecuencia y severidad en los pacientes menores de 6 años. Se presentaron infecciones de grado 3 o 4 en 49 de 137 pacientes (36%) de <6 años, en 53 de 272 pacientes (19%) de 6 a <18 años y en 27 de 203 pacientes (13%) de ≥18 años. Entre los 409 pacientes de <18 años tratados con everólimus se notificaron 2 casos mortales debidos a infecciones.

Los resultados de los estudios clínicos no mostraron ningún efecto de Afinitor sobre el crecimiento ni el desarrollo puberal.

En los pacientes de menor edad con CET y ASCG se observó una tendencia a una menor $C_{\min}$ normalizada respecto a la dosis (expresada en mg/m^2). La mediana de la $C_{\min}$ normalizada respecto a la dosis expresada en mg/m^2 fue menor en los grupos de menor edad, lo que indica que la depuración del everólimus (normalizada respecto a la superficie corporal) era mayor en los pacientes más jóvenes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En la base de datos de seguridad agrupados correspondiente a los estudios oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con Afinitor tenían más de 65 años.

El porcentaje de pacientes oncológicos que presentaron una RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor fue mayor entre los pacientes mayores de 65 años (20% frente al 13%). Las RA más frecuentes (≥1/100) que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento fueron la neumonitis (incluida la enfermedad pulmonar intersticial), la estomatitis, la fatiga y la disnea.

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 reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión 2018-PSB/GLC-0928-s de fecha de distribución el 20 de abril de 2018**
- **Declaración sucinta versión 2018-PSB/GLC-0928-s de fecha de distribución el 20 de abril de 2018**

Nueva dosificación:





Posología y administración

Afinitor en comprimidos puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal.

Posología

El tratamiento con Afinitor debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos o en el tratamiento de pacientes con CET.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos o mientras no ocurran reacciones adversas inaceptables.

Población destinataria general

Posología en pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado o CET asociado a angiomiolipoma renal:

La dosis recomendada de Afinitor en comprimidos es de 10 mg una vez al día.

Posología en CET asociado a ASCG:

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (P) se expresa en kilogramos y la estatura (E), en centímetros:

$$SC = (P^{0,425} \times E^{0,725}) \times 0,007184$$

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.



Seguimiento de la dosis

En los pacientes con CET y ASCG es necesario determinar las concentraciones de everólimus en sangre. Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everólimus = dosis actual × (concentración deseada / concentración actual)

Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado de equilibrio de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el umbral de C_{min} de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml), la nueva dosis de everólimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor y se ajustará ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

En los pacientes con CET asociado a ASCG, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones posológicas

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas (RA) severas o intolerables puede exigir la interrupción temporal (con o sin reducción de la dosis) o la suspensión

definitiva del tratamiento con Afinitor. Si se precisa reducirla, la dosis diaria propuesta es aproximadamente un 50% menor que la que se venía administrando. En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones relativas a la reducción de la dosis y a la suspensión transitoria o definitiva de la administración de Afinitor ante la aparición de RA. También se ofrecen en su caso recomendaciones de actuación generales. El médico ha de utilizar su criterio clínico para orientar el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un análisis de los beneficios y los riesgos del paciente en particular.

Tabla 2 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes.
	Grado 2 Sintomática, precisa intervención farmacológica; dificulta las AIVD ^c	Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
		definitivamente el tratamiento.
	Grado 3 Síntomas severos; limitación de las ABVD ^c ; precisa oxigenoterapia	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤1. Descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.
Estomatitis	Grado 1 Asintomática o síntomas leves; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Tratar con un colutorio que no contenga alcohol etílico o enjuagues con solución salina (0,9%) varias



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas veces al día.
	Grado 2 Dolor moderado; no dificulta la ingestión; se precisa dieta blanda	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .





Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 3 Dolor severo; dificulta la ingestión	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Otras reacciones adversas no hemáticas (excluidas las reacciones adversas metabólicas)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si reaparece una reacción de grado 2, interrumpir el tratamiento hasta que vuelva a ser de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Plantearse



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 4	reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento. Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Reacciones adversas metabólicas (p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas)	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
	Grado 1 ($<LIN^e$ -75 000/mm ³ ; $<LIN^e$ -75,0 $\times 10^9/l$)	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 ($<75\ 000$ -50 000/mm ³ ; $<75,0$ -50,0 $\times 10^9/l$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 3 ($<50\ 000$ -25 000/mm ³ ; $<50,0$ -25,0 $\times 10^9/l$) O Grado 4 ($<25\ 000$ /mm ³ ; $<25,0 \times 10^9/l$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.

	Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Neutropenia (disminución de la cifra de neutrófilos)	Grado 1 ($<LIN^e$ - 1500/mm ³ ; $<LIN^e$ -1,5 10 ⁹ /l) O	No es preciso ajustar la dosis.	
	Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ ; $<1,5$ -1,0 × 10 ⁹ /l)		
	Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ ; $<1,0$ - 0,5 × 10 ⁹ /l)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤2. Reanudar el tratamiento con la misma dosis.	
	Grado 4 (<500 /mm ³ ; $<0,5$ × 10 ⁹ /l)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤2. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.	
Neutropenia febril	Grado 3 RAN ^f <1000 /mm ³ con una sola medición de $>38,3$ °C (101 °F) o temperatura de ≥ 38 °C (100,4 °F) persistente durante más de 1 hora.	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤2 y la fiebre haya desaparecido. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.	



Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Interrumpir definitivamente el tratamiento.	

^a Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.
Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.

^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50% respecto a la dosis administrada hasta el momento.

^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria

^d Evítese el uso de productos que contengan alcohol étílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.

^e Límite inferior de la normalidad (LIN)

^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, debe reducirse la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para contrarrestar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, se debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

- **Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a**

angiomliolipoma renal: Si se deja de administrar el inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Afinitor. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Afinitor anterior a la administración del inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP.

- **CET asociado a ASCG:** Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everólimus unas 2 semanas después.

Inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A4.

- **Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomliolipoma renal:** Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente de la CYP3A4, estudie la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Afinitor (recomendación que se basa en datos farmacocinéticos experimentales) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis de Afinitor hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes de la CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente de la CYP3A4.
- **CET asociado a ASCG:**
 - Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en

incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

- En pacientes con ASCG que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everólimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Afinitor. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis, si procede, en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La adición de otro inductor potente de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La suspensión de la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de suspender la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4. Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del primero de los inductores potentes de la CYP3A4. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a angiomiolipoma renal.
- No se ha estudiado el efecto de Afinitor en niños menores de 1 año con CET asociado a ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.



- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a ASCG.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a ASCG:

Pacientes mayores de 18 años

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o

Página 365 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml. Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes menores de 18 años

- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP. La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everólimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Modo de administración

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, siempre a la misma hora, ya sea sistemáticamente con alimentos o sistemáticamente sin alimentos.

Afinitor en comprimidos

Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar.

En el caso de los pacientes con CET asociado a ASCG que no puedan tragar comprimidos enteros, es posible disgregar los comprimidos de Afinitor en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) removiendo suavemente hasta que se hayan disgregado por completo (aproximadamente 7 minutos) e inmediatamente después beber todo el contenido del vaso. Se debe enjuagar el



vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido que queda en el vaso para garantizar la administración de la dosis completa.

Dosis omitidas

Afinitor se puede tomar hasta 6 horas después de la hora habitual. Si pasaron más de 6 horas, debe omitirse la dosis de ese día y al día siguiente se debe tomar la dosis de Afinitor a la hora habitual. No debe tomarse una dosis doble para compensar la omitida.

Nuevas reacciones adversas:

Oncología: resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas (RA), presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador, se basa en los datos de seguridad agrupados de los pacientes que recibieron Afinitor (N = 2672) en los estudios clínicos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo o con tratamiento activo y los estudios de fase II relativos a las indicaciones oncológicas autorizadas.

Las RA más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador), considerando los datos de seguridad agrupados, fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron las siguientes: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión arterial, aumento de la aspartato-transaminasa (AST), aumento de la alanina-transaminasa (ALT), neumonía y diabetes.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos oncológicos

En la Tabla 2 se presentan las categorías de frecuencia de las reacciones adversas registradas en el análisis de los datos conjuntos de seguridad.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría



de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Reacciones adversas observadas en los estudios oncológicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Infrecuentes	Pancitopenia
Raras	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunitario	
Infrecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes, hiperlipidemia, hipopotasemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea
Infrecuentes	Ageusia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hemorragia^b, hipertensión arterial
Infrecuentes	Trombosis venosa profunda



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Infrecuentes	Hemoptisis, embolia pulmonar
Raras	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dolor bucal, dispepsia, disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito
Frecuentes	Piel seca, trastorno ungueal, acné, eritema, síndrome de manos y pies ^e
Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgias
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria, insuficiencia renal
Infrecuentes	Aumento de la diuresis diurna, insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Menstruación irregular ^f
Infrecuentes	Amenorrea ^f
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia (fiebre), inflamación de mucosa
Infrecuentes	Dolor torácico no cardíaco, cicatrización deficiente de heridas

Exploraciones complementarias**Muy
frecuentes****Pérdida de peso****Frecuentes** Aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la creatinina en sangre

^a Comprende todas las reacciones categorizadas en la clase «Infecciones e infestaciones»: frecuentes: neumonía e infecciones urinarias; infrecuentes: bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos y casos aislados de infecciones oportunistas (p. ej. aspergilosis, candidiasis y hepatitis B); raras: miocarditis viral.

^b Comprende diversas reacciones hemorrágicas en diferentes sitios no enumeradas por separado.

^c Comprende reacciones frecuentes: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: alveolitis, hemorragia pulmonar alveolar y toxicidad pulmonar.

^d Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, úlceras bucales y linguales; e infrecuentes: glositis, glosodinia.

^e Notificado como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

^f La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios de fase III con doble enmascaramiento, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

- Hematología: disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de neutrófilos (o de todas ellas, en cuyo caso se registra como pancitopenia).
- Bioquímica clínica: aumento de la glucemia (en ayunas), aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, disminución de

Página 370 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

los fosfatos, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, disminución del potasio y de la albúmina.

La mayoría de las anomalías observadas (con incidencia $\geq 1/100$) fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2).

Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

- Hematología: disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la hemoglobina (muy frecuentes); disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la cifra de plaquetas, disminución de la cifra de leucocitos (todas frecuentes).
- Bioquímica clínica: aumento de la glucemia en ayunas (muy frecuente); disminución de los fosfatos, disminución del potasio, aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, aumento del colesterol (total), aumento de los triglicéridos, descenso de la albúmina (todas frecuentes).

Complejo de esclerosis tuberosa (CET): resumen del perfil toxicológico

La información sobre las reacciones adversas se basa en los datos agrupados de los pacientes con CET que recibieron Afinitor ($N = 612$; de ellos, 409 pacientes menores de 18 años) en tres ensayos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, que constaron de un período de tratamiento enmascarado y de un período sin enmascaramiento, y en un estudio de fase II no aleatorizado, sin enmascaramiento y con un solo grupo, los cuales sirvieron para fundamentar las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 3 y el apartado INDICACIONES).

Tabla 3 Estudios realizados con Afinitor en CET incluidos en la base de datos conjuntos de seguridad

Nombre del estudio	CRAD001C2485 ^a CET asociado a ASCG	EXIST-1 (M2301) CET asociado a ASCG	EXIST-2 (M2302) CET asociado a angiomiolipoma renal	EXIST-3 (M2304) CET asociado a epilepsia
Total de pacientes que recibieron everólimus	28	111 ^b	112 ^b	361 ^c
Duración mediana de la exposición, en meses	67,8 (4,7; 83,2)	47,1 (1,9; 58,3)	46,9 (0,5; 63,9)	<u>30,4 (0,5; 48,8)</u>



Nombre del estudio	CRAD001C2485 ^a	EXIST-1 (M2301)	EXIST-2 (M2302)	EXIST-3 (M2304)
Indicación	CET asociado a ASCG	CET asociado a ASCG	CET asociado a angiomiolipoma renal	CET asociado a epilepsia
(intervalo)				

Exposición (expresada en años-paciente)	146	391	391	<u>833</u>
---	-----	-----	-----	------------

^a Ensayo sin enmascaramiento y con un solo grupo, sin grupo comparativo o de control.

^b Número total de pacientes que recibieron everólimus durante las fases de extensión con doble enmascaramiento y sin enmascaramiento, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everólimus.

^c Cantidad total de pacientes tratados con everólimus en las fases principal, de extensión y posterior a la extensión, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everólimus.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$) considerando la base de datos conjuntos de seguridad fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, pirexia (fiebre), rinofaringitis, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, vómitos, tos, erupción, cefalea, amenorrea, acné, neumonía, infección urinaria, sinusitis, menstruación irregular, faringitis, disminución del apetito, fatiga, hipercolesterolemia e hipertensión.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$) fueron: neumonía, estomatitis, amenorrea, neutropenia, pirexia (fiebre), menstruación irregular, hipofosfatemia, diarrea y celulitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

En la Tabla 4 se muestra la incidencia de reacciones adversas según la base de datos agrupados de los estudios clínicos en pacientes con CET que recibieron everólimus (que comprende tanto los estudios con doble enmascaramiento como el estudio no enmascarado y los períodos de extensión), en los cuales la

mediana de la duración de la exposición fue de 36,8 meses (con, aproximadamente, 47 meses en los estudios sobre CET asociado a ASCG y CET asociado a angiomiolipoma renal). Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (imposible de estimar a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente.

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	<u>Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis</u>
Frecuentes	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis
Infrecuentes	Herpes zóster, sepsis, bronquitis vírica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, agresividad, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea Disgeusia
Infrecuentes	



Trastornos vasculares	
<u>Muy frecuentes</u>	<u>Hipertensión arterial</u>
<u>Frecuentes</u>	<u>Linfedema</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Epistaxis, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis^a, diarrea, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción^b, acné
Frecuentes	Piel seca, dermatitis acneiforme
Infrecuentes	Angioedema
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Amenorrea^c, menstruación irregular^c
Frecuentes	Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal
Infrecuentes	Retraso de la menstruación^c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre), fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la lutropina (hormona luteinizante) en sangre

Infrecuentes Aumento de la folitropina (hormona foliculoestimulante) en sangre

^a Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis, úlceras bucales, aftas; frecuentes: úlceras labiales y úlceras linguales; infrecuentes: dolor gingival, glositis.

^b Comprende reacciones muy frecuentes: erupción; frecuentes: erupción eritematosa, eritema; infrecuentes: erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción macular.

^c La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios en pacientes con CET, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

- Hematología: aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de linfocitos.
- Bioquímica clínica: aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, aumento de la ALT, disminución de los fosfatos, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento de la glucemia (en ayunas).

La mayoría de las anomalías de laboratorio fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

- Hematología: disminución de la cifra de neutrófilos, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de hemoglobina (frecuentes); disminución de la cifra de linfocitos, de plaquetas y de leucocitos (infrecuentes).
- Bioquímica clínica: disminución de los fosfatos, aumento de los triglicéridos, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento del colesterol (frecuentes); y aumento de la glucemia en ayunas (infrecuentes).

Descripción de algunas de las reacciones adversas



En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los periodos de inmunodepresión.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de insuficiencia renal (algunos con desenlace mortal) y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de amenorrea (incluida la amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everólimus se ha asociado a casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de los cuales han resultado mortales.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento se han descrito casos de angioedema, con o sin administración simultánea de un IECA.

En un estudio de fase IV, de un solo grupo, realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales y negatividad del HER2 (N = 92), con el ánimo de reducir la incidencia y la severidad de la estomatitis se administró a las pacientes por vía tópica una solución oral de 0,5 mg/5 ml de dexametasona sin alcohol etílico (10 ml aplicados en forma de enjuague bucal durante 2 minutos, sin tragar el producto, cuatro veces al día durante 8 semanas) desde el comienzo del tratamiento con Afinitor (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día). No debían ingerirse alimentos ni bebidas durante al menos la hora siguiente a haber escupido la solución oral de dexametasona después del enjuague. Al cabo de 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 fue del 2,4% (n = 2/85 pacientes evaluables), que es menor que la incidencia histórica (27,4%; n = 132/482) procedentes del estudio de fase III realizado en esta población clínica (BOLERO-2). La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% (n = 16/85) y no hubo casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil toxicológico observado en este estudio coincidió en general con el ya determinado para el everólimus en los pacientes oncológicos y con CET, a excepción de la candidiasis oral, que se notificó en el 2,2% (n = 2/92) de las pacientes de este estudio y en el 0,2% (n = 1/482) de las pacientes del BOLERO-2.





Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

El uso pediátrico de Afinitor en comprimidos está recomendado para pacientes con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento quirúrgico inmediato. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de Afinitor en comprimidos en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal y CET en ausencia de ASCG ni en pacientes pediátricos con cáncer.

La seguridad de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG se demostró en dos ensayos clínicos.

El tipo, la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas fueron en general semejantes en todos los grupos de edad evaluados. La excepción fueron las infecciones, que se notificaron con más frecuencia y severidad en los pacientes menores de 6 años. Se presentaron infecciones de grado 3 o 4 en 49 de 137 pacientes (36%) de <6 años, en 53 de 272 pacientes (19%) de 6 a <18 años y en 27 de 203 pacientes (13%) de ≥18 años. Entre los 409 pacientes de <18 años tratados con everólimus se notificaron 2 casos mortales debidos a infecciones.

Los resultados de los estudios clínicos no mostraron ningún efecto de Afinitor sobre el crecimiento ni el desarrollo puberal.

En los pacientes de menor edad con CET y ASCG se observó una tendencia a una menor $C_{\min}$ normalizada respecto a la dosis (expresada en mg/m^2). La mediana de la $C_{\min}$ normalizada respecto a la dosis expresada en mg/m^2 fue menor en los grupos de menor edad, lo que indica que la depuración del everólimus (normalizada respecto a la superficie corporal) era mayor en los pacientes más jóvenes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En la base de datos de seguridad agrupados correspondiente a los estudios oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con Afinitor tenían más de 65 años.

El porcentaje de pacientes oncológicos que presentaron una RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor fue mayor entre los pacientes mayores de 65 años (20% frente al 13%). Las RA más frecuentes (≥1/100) que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento fueron la neumonitis (incluida la enfermedad pulmonar intersticial), la estomatitis, la fatiga y la disnea.



3.1.9.12. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20181007805
Fecha : 17/01/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: - Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: - está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.- insuficiencia renal severa- menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGE < 45 ml/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCR < 60 ml/min persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGE < 30 ml/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEPCR = 30 ml/min calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.



La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir clave 1-2018fehca de revisión del texto: Diciembre de 2017
- Inserto profesional fuente: Doc ID-003761653 versión 1.0, fecha de revisión del texto: Diciembre de 2017

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:



La dosis recomendada por forxiga® es de 10mg una vez al día administrada en monoterapia o adicionada al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) un agonista del receptor GLP-1 (exenatida de liberación prolongada), cuando se inicia concomitantemente con forxiga® (con metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una terapia dual de metformina + insulina o una triple terapia de metformina + sulfonilurea + insulina.

Nuevas reacciones adversas:

Se adiciona el siguiente párrafo en la sección “Hipoglicemia”

En un estudio de Forxiga® 10mg iniciado concomitantemente con exenatida de liberación prolongada (mas tratamiento de base con metformina), no hubo episodios de hipoglucemia mayor o menor reportados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.7., e incluir en precauciones y advertencias: Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase. Y ajustar la información para prescribir y el inserto profesional.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 RINOFLUIMUCIL SOLUCIÓN NASAL

Expediente : 19970253
Radicado : 20181140550
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Zambon Colombia

Composición:

Cada 1 mL de solución nasal contiene N-acetilcisteína 10mg

Forma farmacéutica:

Solución

Indicaciones: Rinitis agudas y subagudas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva condición de venta para el producto de la referencia:

Nueva condición de venta: Venta libre

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.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. DUPILUMAB SOLUCIÓN INYECTABLE X 30 MG

Radicado : 20181120112

Fecha : 15/06/2018

Interesado : Genzyme de Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Dupilumab solución inyectable x 300 mg en el listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento Dupilumab x 300 mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. El medicamento puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica (Acta No. 02/2017 de la SEMNNIMB numeral 3.2.1.2.)

El principio activo: Dupilumab x 300 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 13.1.16.0.N10 grupo de medicamentos piel y mucosas Medicación dermatológica



No aportan los soportes que demuestre lo solicitado por el Decreto 481/2004 en lo referente a:

Que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes que no tiene sustitutos en el mercado. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que el interesado debe aportar la información completa mediante la cual se pueda verificar que cumple con lo estipulado en el Decreto 481/2004 “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” para ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Levocetirizina Diclorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tablera recubierta con película de Levocetirizina Diclorhidrato contiene 5.00 mg

Cada mililitro de solución oral contiene Levocetirizina Diclorhidrato 5.00 mg

Cada 100 mililitros de jarabe contienen Levocetirizina Diclorhidrato 50 mg

Cada 100 ml de jarabe contienen Levocetirizina clorhidrato 0.05 gr.

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta con película

Solución oral

Jarabe



Indicaciones:

Tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: Rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones:

- Historia de Hipersensibilidad a la Levocetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.
- Pacientes con enfermedad renal terminal con una aclaración de creatinina inferior a 10 ml/min, pacientes en hemodiálisis y pacientes pediátricos con falla renal entre 6 meses y 11 años.
- Por contener aspartame está contraindicada en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol y medicamentos depresores del sistema nervioso central

Se debe tener precaución en los pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (pj. Lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la Levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Aunque existen algunos datos clínicos disponibles en niños de 6 meses a 12 años, no son suficientes. No se recomienda en niños la administración de Levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por contener aspartame no se debe administrar a pacientes con fenilcetonuria. Contiene sacarina sódica.

Tabletas:

Niños menores de 6 años:

El uso de la formulación de tabletas recubiertas no se recomienda en niños menores de 6 años dado que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda el uso de una formulación pediátrica de Levocetirizina.

Lactosa:

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

Gotas orales (debe incluir lo siguiente si contiene dentro de su composición):
Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo:

Página 383 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución oral (debe incluirlo lo siguiente si lo contiene dentro de su composición):

Maltitol:

Este medicamento contiene maltitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que Levocetirizina puede agravar las crisis.

Los antihistamínicos inhiben la respuesta a las pruebas cutáneas de alergia y se requiere un periodo de lavado (de 3 días) antes de su realización.

Puede aparecer prurito cuando se interrumpe el tratamiento con Levocetirizina, incluso cuando estos síntomas no estaban presentes al inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas suelen desaparecer cuando se reinicia el tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que Levocetirizina puede agravar las crisis.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o son limitados relacionados al uso de Levocetirizina en mujeres embarazadas, sin embargo para el compuesto Cetirizina, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no evidencian efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional / fetal, parto o desarrollo post natal.

En caso necesario, se puede considerar el uso de Levocetirizina durante el embarazo.

Lactancia

Cetirizina, compuesto racémico de Levocetirizina, se excreta en humanos. Por lo tanto, la excreción de Levocetirizina en leche materna es probable. Se pueden observar reacciones adversas en lactantes asociadas con el uso de Levocetirizina. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir Levocetirizina a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles de Levocetirizina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ensayos clínicos comparativos no han mostrado evidencias de que Levocetirizina, produzca alteraciones de la atención, de la capacidad de reacción y de la habilidad para conducir a la dosis recomendada.

Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, fatiga y astenia durante su tratamiento con Levocetirizina. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Presentación en Tabletas

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda ajustar la dosis en ancianos con insuficiencia renal de moderada a grave (ver más abajo Insuficiencia renal).

Niños de 6 a 11 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg al día, preferiblemente en la noche. Solo si la tableta esta ranurada para fraccionar la dosis.

Niños de 2 a 6 años

Para los niños de 2 a 6 años no es posible ajustar la dosis con la formulación de tabletas. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de Levocetirizina.

Insuficiencia renal

Los intervalos de dosificación se deberán individualizar de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda. Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) del paciente, en ml/min. El valor de CL_{cr} (en ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso(kg)}}{72 \times \text{creatinina en suero} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

insuficiencia renal:	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Grupo		
Normal	≥ 80	5 mg una vez al día

Página 385 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leve	50 – 79	5 mg una vez al día
Moderada	30 – 49	5 mg una vez cada 2 días
Grave	< 30	5 mg una vez cada 3 días
Enfermedad renal terminal – pacientes que precisan diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la dosis se deberá ajustar de forma individualizada teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente y su peso corporal. No hay datos específicos de niños con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes que sólo tengan insuficiencia hepática. Sí se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Presentación en suspensión oral

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5mg (20 gotas); 2.5 mg (10 gotas) una vez al día por la noche puede ser adecuado para algunos pacientes.

Población pediátrica

Niños de 6 a 11 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg (10 gotas) divida en dos tomas de 1.25 (5 gotas) en la mañana y en la noche; no exceder esta dosis.

Niños de 2 a 6 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg (5 gotas); no exceder esta dosis.

Aunque existen algunos datos clínicos disponibles en niños de 6 meses a 12 años no son suficientes para avalar la administración de Levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Presentación en jarabe

Adultos y mayores de 12 años:

La dosis usual es de 5 mg (10 ml) una vez en la noche; 2.5 mg (2.5 ml) una vez al día puede ser más adecuada para algunos pacientes.

Población pediátrica:

Niños de 6 a 12 años:



La dosis usual es de 2.5 mg (5 ml) una vez en la noche o 1.25 mg (2.5ml) dos veces al día; no exceder esta dosis

Niños de 2 años a 6 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg (2.5 ml); no exceder esta dosis

Duración del tratamiento

Para urticaria crónica y existe experiencia clínica de hasta un año con el compuesto racémico.

Forma de administración

Las tabletas, suspensión oral y jarabe, se administran por vía oral y se pueden tomar con o sin alimentos.

Las gotas se deben verter en una cuchara o diluirse en agua para tomarse.

Si se diluyen, debería considerarse, especialmente para administrar a niños, que el volumen de agua al que se le añaden las gotas, debe estar adaptado a la cantidad de agua que puede ingerir el paciente. La solución diluida debe tomarse inmediatamente.

Cuando se cuenten las gotas, el frasco debe sostenerse totalmente invertido. En el caso en que dejen de salir gotas, si todavía no se han dispensado el número de gotas adecuado, girar el frasco en su posición original y volver a invertirlo, para seguir contando el número de gotas.

Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas experimentados durante menos de cuatro días a la semana o durante menos de cuatro semanas al año) debe tratarse acorde con la enfermedad y su historia; puede interrumpirse el tratamiento una vez los síntomas hayan desaparecido y puede reanudarse de nuevo cuando los síntomas reaparezcan. En el caso de rinitis alérgica persistente (síntomas experimentados durante más de cuatro días a la semana o durante más de cuatro semanas al año) se puede proponer un tratamiento continuo al paciente durante el periodo de exposición a los alérgenos. Existe experiencia clínica con el uso de Levocetirizina durante periodos de tratamiento de al menos 6 meses. En urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el uso de Cetirizina (compuesto racémico).

Vía de Administración Oral



Interacciones

No se han realizado ensayos de interacción con Levocetirizina (incluyendo ensayos con inductores del CYP 3A4), ensayos realizados con el compuesto racémico Cetirizina han demostrado que no había interacciones adversas clínicamente relevantes (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, Glipizida, ketoconazol y Pseudoefedrina). En un ensayo de dosis múltiples con teofilina (400 mg, una vez al día) se observó una ligera disminución (16%) en el aclaramiento de Cetirizina, mientras que la disposición de teofilina no se alteró con la administración concomitante de Cetirizina.

En un estudio de dosis múltiple de ritonavir (600 mg dos veces al día) y Cetirizina (10 mg diarios), el grado de exposición a Cetirizina se incrementó en un 40%, mientras que la disposición de ritonavir se modificó ligeramente (- 11%) tras la administración concomitante de Cetirizina.

La absorción de Levocetirizina no se reduce con la comida, pero la velocidad de absorción sí disminuye.

En pacientes sensibles la administración simultánea de Cetirizina o Levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir una reducción adicional de la capacidad de atención y disminución del rendimiento.

Reacciones Adversas

Ensayos clínicos

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En los ensayos terapéuticos realizados en hombres y mujeres de 12 a 71 años, el 15,1% de los pacientes del grupo tratado con 5 mg de Levocetirizina presentaron al menos una reacción adversa en comparación con el 11,3% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El 91,6 % de esas reacciones adversas al fármaco fueron entre leves y moderadas.

En los ensayos terapéuticos, la tasa de abandono debida a acontecimientos adversos fue de 1,0% (9/935) con 5 mg de Levocetirizina y de 1,8%, (14/771) con placebo.

Los ensayos clínicos terapéuticos con Levocetirizina incluyeron a 935 pacientes, que recibieron la dosis recomendada de 5 mg del medicamento al día. En este conjunto de pacientes, y con un tratamiento de 5 mg de Levocetirizina o placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco y con una incidencia igual o superior al 1% (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Reacciones adversas (WHOART)	Placebo (n= 771)	5 mg de Levocetirizina (n= 935)
Cefalea	25 (3.2%)	24 (2.6%)
Somnolencia	11 (1.4%)	49 (5.2%)
Sequedad de boca	12 (1.6%)	24 (2.6%)
Fatiga	9 (1.2%)	23 (2.5%)

Se observaron otras reacciones adversas poco frecuentes (poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), como astenia o dolor abdominal.

La incidencia de reacciones adversas sedativas debidas al fármaco, como somnolencia, fatiga y astenia, fueron en conjunto, más frecuentes con 5 mg de Levocetirizina (8,1%) que con placebo (3,1%).

Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes entre 6 - 11 meses y de 1 año a menos de 6 años, 159 pacientes fueron expuestos a Levocetirizina a dosis de 1,25 mg diarios durante 2 semanas y 1,25 mg dos veces al día respectivamente. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Clasificación Órgano-Sistema y Reacciones adversas	Placebo (n= 83)	Levocetirizina (n= 159)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	0	3 (1.9%)
Vómitos	1 (1.2%)	(0.6%)
Estreñimiento	0	2 (1.3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	2 (2.4%)	3 (1.9%)
Trastornos Psiquiátricos		
Alteraciones del sueño	0	2 (1.3%)

Se llevaron a cabo ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en niños de 6 a 12 años de edad, 243 niños fueron expuestos a dosis de 5 mg de Levocetirizina diarios durante periodos que van desde menos de 1 semana hasta 13 semanas. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Reacciones adversas	Placebo (n= 240)	5 mg de Levocetirizina (n= 243)
Cefalea	5 (2.4%)	2 (0.8%)
Somnolencia	1 (0.4%)	7 (2.9%)

Como se indica en la sección 4.2 y 4.4, aunque los datos clínicos incluidos en esta sección están disponibles en niños de 6 meses a 12 años, no son suficientes para avalar la administración de este medicamento a lactantes (28 días a 23 meses).

Experiencia Post-comercialización

Las reacciones adversas se describen de acuerdo a la clasificación MedDRA Órgano Sistema y la frecuencia estimada en base a la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuencia no conocida: aumento del apetito.
- Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: agresión, agitación, alucinación, depresión, insomnio, pensamientos suicidas.

- Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: convulsión, parestesia, mareos, síncope, temblor, disgeusia.

- Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuencia no conocida: vértigo.

- Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: alteraciones visuales, visión borrosa.

- Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardias.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: disnea.

- Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.

- Trastornos hepato biliares:

Frecuencia no conocida: hepatitis.

- Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: disuria, retención urinaria.

- Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria.

- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:



Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuencia no conocida: edema.

- Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida: incremento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

Condición de Venta: Venta libre

3.1.13.2. ACARBOSA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Acarbosa en la siguiente concentración y forma farmacéutica:
Concentración:

Cada tableta contiene Acarbosa 50 mg

Cada tableta contiene Acarbosa 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

1. Adicionada a metformina, cuando no se logra el control glicémico ésta.
2. En monoterapia en quienes no se puede utilizar metformina, cuando ésta no es tolerada o esta contraindicada.
3. En terapia combinada, con sulfonilureas o insulina cuando no se logra el control glicémico con los medicamentos independientes, cuando metformina no es tolerada o esta contraindicada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Acarbosa o a alguno de los excipientes incluidos en su forma farmacéutica.



- Enfermedad de colon irritable, ulceración del colon, obstrucción intestinal parcial o predisposición a la misma.
- Pacientes con enfermedad crónica gastrointestinal asociada a trastornos de la digestión o absorción, así como patologías intestinales que provoquen un aumento en la formación de gases.
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina $<25\text{ml/min}$)
- Insuficiencia hepática severa.
- Embarazo y lactancia

Advertencias y precauciones:

Hipoglucemia:

Dado el mecanismo de acción de Acarbosa, cuando es administrado en monoterapia, no ocasiona hipoglucemia.

En terapia combinada puede aumentar notoriamente el riesgo de hipoglucemia.

Pérdida de control de niveles de glucosa:

En pacientes diabéticos expuestos a estrés como es casos de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir que los controles de glucemia son de difícil control. En estos casos se recomienda iniciar terapia con insulina de manera temporal.

Gastrointestinal:

El aumento en el uso de la sacarosa de los alimentos, puede conducir a síntomas gastrointestinales como flatulencias y distensión abdominal, ocasionalmente puede aparecer diarrea como resultado de la fermentación de los hidratos de carbono en el colon durante el tratamiento con Acarbosa.

Es importante que el paciente siga las recomendaciones dietarias para evitar los efectos adversos. En caso de que los síntomas gastrointestinales persistan se debe consultar al médico.

Hepática:

En experiencia post comercialización, se han reportado casos de falla hepática y hepatitis fulminante con resultados fatales. Al parecer Acarbosa puede contribuir en la fisiopatología multifactorial de la lesión hepática, especialmente en pacientes que reciben terapia combinada con un control metabólico deteriorado.

Se han reportado además, elevación de los niveles séricos de transaminasas y en raras ocasiones, hiperbilirrubinemia. En caso de elevación se recomienda la disminución de la dosis o suspensión del tratamiento, sobre todo cuando hay persistencia de los valores elevados. Se recomienda monitorizar enzimas hepáticas durante los 6 a 12 primeros meses de tratamiento.





En pacientes con antecedente conocido de disfunción hepática, los niveles de enzimas deben ser evaluados antes de iniciar tratamiento con Acarbosa y continuar un monitoreo regular durante el primer año.

Si se observa un deterioro clínico, se recomienda discontinuar el tratamiento.

Renal:

No se recomienda el tratamiento con Acarbosa en pacientes con falla renal (Depuración de creatinina <25 ml/min).

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia no se ha establecido en pacientes menores de 18 años, razón por la cual no se recomienda su uso en este grupo poblacional.

Edad avanzada:

En pacientes mayores de 65 años se requiere un monitoreo cuidadoso y seguimiento.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo:

No se debe administrar Acarbosa durante el embarazo, ya que no hay disponible información de estudios clínicos sobre su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia:

Tras la administración de Acarbosa marcada radioactivamente en ratas lactantes, se encontró pequeñas cantidades de radioactividad en la leche. No se debe administrar Acarbosa en mujeres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Acarbosa no produce hipoglucemia y por lo tanto no afecta la capacidad para conducir y operar máquinas. No obstante se debe advertir al paciente sobre los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando Acarbosa se administra en terapia combinada.

Interacciones:

Durante el tratamiento con Acarbosa, la sacarosa (azúcar de la caña) así como los alimentos que contienen sacarosa, a menudo originan molestias abdominales o incluso diarrea como resultado del aumento de la fermentación de carbohidratos en el colon.

Acarbosa posee un efecto anti hiperglucemiante pero, por sí solo, no origina hipoglucemia. En pacientes tratados con terapia combinada con sulfonilurea, metformina o insulina, los valores de la glucemia pueden



descender hasta ocasionar hipoglucemia, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Se han notificado casos aislados de choque hipoglucémico. En caso de hipoglucemia aguda se deberá tener en cuenta que la metabolización de la sacarosa en fructosa y glucosa es más lenta durante el tratamiento; por este motivo, la sacarosa no es adecuada para el manejo rápido de una hipoglucemia y en su lugar se recomienda administrar glucosa.

En casos aislados, la Acarbosa puede afectar a la biodisponibilidad de la digoxina, haciendo necesario un ajuste de la dosis de digoxina.

Se debe evitar la administración simultánea de antiácidos, colestiramina, adsorbentes intestinales y medicamentos con enzimas digestivos, puesto que existe la posibilidad de que influyan sobre la acción de Acarbosa.

La administración concomitante de Acarbosa y neomicina oral puede conducir a reducciones pronunciadas de glucosa post prandial en sangre y a un aumento en la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales. Si los síntomas son graves, debe considerarse una disminución temporal de la dosis de Acarbosa.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas con Glucobay halladas en los ensayos clínicos controlados con placebo y clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (estudios controlados con placebo en la base de datos de ensayos clínicos: acarbosa N = 8595; placebo N = 7278; status: 10 de febrero de 2006) se enumeran a continuación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Clasificación MedDRA	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 $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al principio activo e hipersensibilidad (erupción, eritema, exantema, urticaria)
Trastornos				Edema	

vasculares					
Trastornos gastrointestinales	Flatulencia	Diarrea, dolores gastrointestinales y abdominales	Náuseas, vómitos, dispepsia		Ileo, neumatosis quística intestinal
Trastornos hepato biliares			Aumento pasajero de transaminasas	Ictericia	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Pustulosis exantemática generalizada aguda

Dosificación y Grupo Etario:

Debido a la variabilidad individual de la actividad de la glucosidasa en la mucosa intestinal, no hay un régimen específico de dosificación y los pacientes deben ser tratados según la respuesta clínica y tolerancia de los efectos secundarios gastrointestinales.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg tres veces al día, sin embargo algunos pacientes se ven beneficiados con aumentos graduales de la dosis administrada, iniciando con 50 mg una o dos veces al día para posteriormente elevar la dosis hasta 3 veces al día.

Si después de 6 a 8 semanas de tratamiento, el paciente muestra una respuesta clínica inadecuada, la dosis debe incrementarse a 100 mg tres veces al día. En ocasiones se puede incrementar la dosis hasta 200 mg tres veces al día, requiriendo monitorización cuidadosa.

Si el paciente refiere múltiples efectos adversos, no se debe aumentar la dosis y por el contrario debe disminuirse según la gravedad de los efectos.

La dosis promedio de Acarbosa es de 300 mg al día (2 tabletas de 50 mg 3 veces al día o 1 tableta de 100mg tres veces al día).

Pacientes de edad avanzada:

No requieren ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población, por lo cual, no está recomendada su administración.

Falla hepática:

No se requiere ajuste de la dosis, sin embargo se debe monitorizar las enzimas hepáticas.

Administración:

Acarbosa se administra con el primer bocado de las comidas, puede ser masticada o tragarse entera con líquidos antes de la comida.

Dosis olvidada:

Si se olvida de la dosis, no se debe tomar una dosis sino hasta la siguiente comida.



Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.1.13.3. GLIMEPIRIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo glimepirida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene 2 mg de glimepirida

Cada tableta contiene 4 mg de glimepirida

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente) cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o esta contraindicada.

Glimepirida también está indicado para usarse en combinación con insulina para lograr mejor control de nivel de glucosa en sangre en pacientes con Diabetes tipo II, cuando la hiperglucemia no puede ser controlada con dieta, ejercicio en conjunto con hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sulfonilureas, hipersensibilidad a la Glimepirida y otras sulfonamidas.
- Diabetes tipo I
- Hipoglucemia
- Coma cetósico o cetoacidosis diabética
- Embarazo y lactancia

No hay experiencia respecto del uso de Glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática o en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática se indica la sustitución por insulina, especialmente para alcanzar control metabólico óptimo.

Página 396 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones:

Advertencias

En situaciones excepcionales de estrés (como por ejemplo trauma, cirugía, infecciones febriles) la regulación de la glucosa en la sangre puede deteriorarse, y puede ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico.

Precauciones

En las semanas iniciales del tratamiento, el riesgo de hipoglucemia puede aumentarse y requiere de un monitoreo especialmente cuidadoso.

Hipoglucemia:

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Desgano o poca voluntad o (más comúnmente en los pacientes mayores) incapacidad del paciente para cooperar
- Desnutrición, tiempos irregulares de las comidas o comidas omitidas
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos
- Alteraciones de la dieta
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con comidas omitidas
- Función renal deteriorada
- Deterioro severo de la función hepática
- Sobredosis del Glimepirida
- Ciertos desórdenes de descompensación del sistema endocrino que afectan el metabolismo de los carbohidratos o la contra regulación de la hipoglucemia (como, por ejemplo, en ciertos desórdenes de la función de la tiroides y en la pituitaria anterior o en insuficiencia cortico adrenal).
- Administración concomitante de otros medicamentos.
- Tratamiento con Glimepirida en ausencia de cualquier indicación.

Si tales factores de riesgo de hipoglucemia están presentes, puede ser necesario ajustar la dosis del Glimepirida o la terapia completa. Esto también aplica siempre y cuando se presente enfermedad durante la terapia o cambios en el estilo de vida del paciente.

Esos síntomas de hipoglucemia que reflejan la contra regulación adrenérgica del cuerpo pueden ser más leves o estar ausentes cuando la



hipoglucemia se desarrolla gradualmente, en los ancianos, y donde hay neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina u otros medicamentos simpaticolíticos.

La hipoglucemia casi siempre puede ser controlada con prontitud mediante la ingesta inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar).

Se sabe de otras sulfonilureas que, a pesar de presentar inicialmente contramedidas exitosas, la hipoglucemia puede recurrir. Los pacientes deben, por tanto, permanecer bajo estrecha observación.

La hipoglucemia severa además requiere tratamiento inmediato y seguimiento por parte de un médico y, en algunas circunstancias, cuidado bajo hospitalización.

Reacciones de hipersensibilidad:

En estudios post comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron tratamiento con Glimepirida, incluyendo reacciones serias como anafilaxia, angioedema y síndrome de Stevens-Johnson. En caso de sospechar reacciones de hipersensibilidad se debe discontinuar la Glimepirida y se debe evaluar otras alternativas de tratamiento.

Anemia hemolítica:

El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes de sulfonilureas puede llevar a anemia hemolítica. Dado que Glimepirida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas, debe tenerse precaución en estos pacientes y se debe considerar una alternativa diferente.

Hematológico:

Se han reportado casos severos de trombocitopenia con conteos de plaquetas que son inferiores a 10.000/ μ L., además de Púrpura trombocitopénica como hallazgo post comercialización.

Incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular:

El tratamiento con hipoglucemiantes orales, incluyendo las sulfonilureas, se ha asociado con incremento de la mortalidad cardiovascular en comparación con dieta o dieta más insulina. El riesgo es mayor en pacientes con un riesgo cardiovascular ya presente, basado en un estudio conducido por the University Group Diabetes Program (UGDP). Estos resultados no fueron confirmados por estudios más recientes (The United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS), que evidenció como un control glucémico intensivo con sulfonilureas o insulina no mostró efectos adversos cardiovasculares.





Otros estudios clínicos que incluyeron pacientes que recibieron Glimepirida e insulina, reportaron incremento en el edema periférico comparado con pacientes que recibieron solo insulina. Por esta razón se debe tener precaución en pacientes que reciben terapia combinada.

Pérdida de control de glucosa en sangre:

La efectividad de cualquier hipoglucemiante oral, incluyendo Glimepirida, puede observarse a lo largo del tiempo, posiblemente debido a la progresión de la enfermedad o la disminución de la sensibilidad al medicamento.

Este fenómeno es conocido como falla secundaria y es diferente a la falla primaria, donde la ineffectividad se observa desde que se administra por primera vez.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Glimepirida en niños, por lo tanto no se recomienda su uso en esta población.

Población de edad avanzada:

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de Glimepirida en personas menores de 65 años. Los pacientes mayores de 65 años son particularmente más susceptibles a desarrollar hipoglucemia.

Carcinogenicidad y Mutagenicidad:

Múltiples estudios de laboratorio no han revelado genotoxicidad o mutagenicidad potencial para Glimepirida.

Igualmente estudios realizados no evidenciaron aparición de tumores malignos en ratas o ratones.

Pruebas de laboratorio:

Se debe monitorizar periódicamente los niveles de glucosa en sangre para evaluar la respuesta terapéutica.

La Hemoglobina glicosilada (HbA1c) se debe realizar cada 3 a 6 meses para evaluar de manera más precisa el control glucémico a largo plazo.

La función hepática debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con hipoglucemiantes orales incluyendo la sulfonilureas y periódicamente en pacientes con disfunción hepática.

En pacientes con falla renal, se debe evaluar de manera regular la glucosuria.

En pacientes de edad avanzada, de manera periódica se deben realizar evaluaciones cardiovasculares, oftalmológicas, hematológicas, renales y hepáticas.



Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

Glimepirida no debe tomarse durante el embarazo. Reciente información sugiere que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo están asociados con alta incidencia de anomalías congénitas. La paciente debe cambiarse a insulina durante el embarazo.

Glimepirida ha sido asociado con muerte fetal intra útero in ratas que recibieron dosis menores a 50 veces la dosis humana y en conejos que recibieron dosis menores a 0.1 veces la dosis humana (basado en superficie de área corporal).

Hipoglucemia severa prolongada (4 a 10 días) se han reportado en neonatos nacidos de madres que recibieron sulfonilureas durante el trabajo de parto.

Las pacientes que planean un embarazo deben informarle a su médico. Se recomienda que tales pacientes se cambien a tratamiento con insulina.

Lactancia

Para prevenir la posible ingestión con la leche materna y el posible daño al niño, Glimepirida no debe ser tomado por parte de las mujeres que lactan. Si es necesario, la paciente debe cambiarse a insulina o debe suspender la lactancia.

Conducción de vehículos o realización de otras tareas riesgosas

El estado de alerta y las reacciones se pueden ver deterioradas debido a la hipoglucemia o la hiperglucemia, especialmente cuando se inicia o se altera el tratamiento o cuando el Glimepirida no es tomado con regularidad. Esto puede, por ejemplo, afectar la capacidad para conducir o para operar maquinaria.

Interacciones:

La toma simultánea de Glimepirida junto con otros medicamentos puede originar aumentos y descensos no deseados de la actividad hipoglucemiante de la Glimepirida. Por esta razón, únicamente deben tomarse otros medicamentos con el conocimiento o bajo la prescripción del médico.

La Glimepirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influenciado por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 (rifampicina) o inhibidores (fluconazol).

Los resultados descritos en la literatura de un estudio de interacción *in vivo* mostraron que el AUC se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9.

Las siguientes interacciones han sido descritas en base a la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas.

Puede aparecer potenciación de la acción hipoglucemiante y por tanto, en ciertos casos, hipoglucemia, con la administración de alguno de los siguientes medicamentos:

- fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
- productos antidiabéticos orales e insulina, como metformina
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, antibióticos quinolónicos y claritromicina,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- disopiramida,
- fibratos,
- inhibidores del ECA,
- fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- simpaticolíticos,
- ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidias,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),
- tritoqualina.

Puede aparecer reducción del efecto hipoglucemiante y por tanto, una elevación de la glucosa en sangre, cuando se administra alguno de los siguientes medicamentos:

- estrógenos y progestágenos,
- saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- agentes estimulantes del tiroides (tiromiméticos), glucocorticoides,
- derivados de la fenotiazina, clorpromazina, antipsicóticos atípicos
- adrenalina y simpaticomiméticos,
- ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados,
- laxantes (uso prolongado),
- fenitoína, diazóxido,

- glucagón, barbitúricos y rifampicina,
- acetazolamida.
- danazol

Colesevelam se une a la Glimepirida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal. No se ha observado ninguna interacción cuando se toma Glimepirida, al menos 4 horas antes de Colesevelam. Por tanto Glimepirida debe administrarse al menos 4 horas previas a Colesevelam. Los antagonistas H_2 , beta bloqueadores, clonidina y reserpina pueden llevar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos, como por ejemplo beta bloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contra regulación adrenérgica de la hipoglucemia pueden reducirse o desaparecer.

La ingesta de alcohol puede potenciar o reducir la acción hipoglucemiante de la Glimepirida de manera impredecible. La Glimepirida tiene efecto antabuse

La Glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Consideraciones generales:

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente (con medición de HbA1c) para determinar la dosis mínima efectiva, para detectar de manera precoz la falla primaria al tratamiento y la falla secundaria.

Dosis recomendada y ajuste:

Dosis usual de inicio: la dosis inicial es de 1 mg una vez al día, administrada con el desayuno o con la primera comida del día. Los pacientes sensibles a desarrollar hipoglucemia, deben ser vigilados cuidadosamente.

Las fallas en la dosificación, así como la poca adherencia al tratamiento, dieta inadecuada, trastornos en el peso, entre otros, pueden desencadenar respuestas inadecuadas al tratamiento.

Los ajustes en la dosis, deben ser considerados en:

- Cambios en el peso del paciente
- Cambios en estilos de vida

Dosis de mantenimiento:

La dosis de mantenimiento es de 1 a 4 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 8 mg una vez al día. Después de alcanzar una dosis de 2 mg, los incrementos no deben ser mayores a 1 mg a intervalos de 1 a 2 semanas, según la respuesta del paciente. Esta respuesta se puede medir con niveles de HbA1c cada 3 a 6 meses.

Terapia combinada con Metformina:

Esta combinación puede ser usada en pacientes que no responden adecuadamente a la dosis máxima de Glimepirida o en falla secundaria. El control deseado de glucosa puede obtenerse, haciendo los ajustes de dosis para cada medicamento.

Es importante advertir que la terapia combinada, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Terapia combinada con Insulina:

La combinación de Glimepirida e Insulina, puede ser usada en pacientes con falla secundaria.

La dosis recomendada de Glimepirida es de 8 mg una vez al día, administrada con la primera comida del día. Después de comenzar con dosis bajas de insulina, los ajustes se pueden realizar cada semana, guiada por mediciones frecuentes capilares en ayunas (glucometría).

Los ajustes periódicos de insulina también pueden hacerse mediante mediciones de niveles de HbA1c.

Cambios de terapia con hipoglucemiantes orales:

No existe relación exacta entre Glimepirida y otros hipoglucemiantes orales. Al reemplazar Glimepirida, se recomienda seguir el mismo procedimiento, en cuanto a dosis inicial se trata, comenzando desde la dosis más baja diaria. Debe monitorizarse muy cuidadosamente al paciente durante 1 a 2 semanas por el riesgo de hipoglucemia cuando el cambio realizado es entre sulfonilureas.

Administración:

Glimepirida debe ser administrado con suficiente cantidad de líquido (aproximadamente medio vaso de agua), sin masticar la tableta.

Dosis olvidada:

La dosis olvidada debe ser tomada tan pronto sea posible, al menos que sea casi hora de la siguiente dosis. Se debe advertir al paciente de no tomar dos dosis en una sola toma.

Vía de Administración: Oral.

Reacciones Adversas:

Metabolismo y desordenes nutricionales

Como resultado de la acción reductora de la glucosa en sangre del Glimepirida puede presentarse hipoglucemia, la cual con base en lo que se conoce de otras sulfonilureas puede también ser prolongada.

Los posibles síntomas de la hipoglucemia incluyen cefalea, hambre voraz, náusea, vómito, desánimo, somnolencia, desórdenes en el sueño, cansancio, agresividad, deterioro de la concentración, deterioro del estado de alerta y reacciones, depresión, confusión, desórdenes del habla, afasia, desórdenes visuales, temblor, parestias, desórdenes sensoriales, vértigo, sensación de abandono, pérdida del autocontrol, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de la consciencia hasta llegar al coma, coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, pueden presentarse signos de contra-regulación adrenérgica como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina pectoris y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque severo de hipoglucemia puede semejarse al de un accidente cerebrovascular.

Los síntomas casi siempre desaparecen cuando se corrige la hipoglucemia.

Alteraciones oculares

Especialmente al inicio del tratamiento, puede haber deterioro visual temporal debido al cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la turgencia y por lo tanto en el índice refractivo de los lentes, dependiente del nivel de glucosa en sangre.

Alteraciones Gastrointestinales

Ocasionalmente, pueden presentarse síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, sensaciones de presión o llenura en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea.

En casos aislados, puede presentarse hepatitis, elevación de los niveles de las enzimas hepáticas y/o colestasis e ictericia, la cual puede progresar hasta falla hepática que puede amenazar la vida, pero puede remitir después de la discontinuación de Glimepirida.

Disgeusia (frecuencia desconocida)

Alteraciones en sangre y sistema linfático

Pueden presentarse cambios en el cuadro hemático: rara vez puede desarrollarse trombocitopenia y, en casos aislados, puede desarrollarse leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia granulocitopenia, agranulocitosis o pancitopenia. Casos de trombocitopenia grave con recuento de plaquetas inferior a 10.000/ μ L y la púrpura trombocitopénica

Página 404 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se han reportado en la experiencia post-comercialización (Frecuencia desconocida).

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:
Alopecia (frecuencia desconocida)

Alteraciones generales

Ocasionalmente, pueden presentarse reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, como, por ejemplo, en forma de prurito, urticaria o erupción. Estas reacciones leves pueden evolucionar a reacciones serias con disnea y caída de la presión arterial, algunas veces pudiendo progresar a shock. En caso de urticaria un médico debe, por lo tanto, ser notificado inmediatamente.

En casos aislados, puede presentarse un descenso en la concentración de sodio sérico y vasculitis alérgica, hipersensibilidad de la piel a la luz o síndrome de Stevens Johnson (importante reacción de hipersensibilidad).

Alteraciones hidroelectrolíticas:

En casos aislados, se ha reportado hiponatremia en pacientes que recibieron Glimepirida u otras sulfonilureas.

Exploraciones complementarias:

Glimepirida, como todas las sulfonilureas, puede causar aumento de peso (frecuencia desconocida).

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.1.13.4. VILDAGLIPTINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo vildagliptina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene 50 mg de Vildagliptina

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Indicaciones:



Está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

1. Adicionada a metformina, cuando no se logra el control glicémico con ésta.
2. En monoterapia en quienes no se puede utilizar metformina, cuando no es tolerada o está contraindicada.
3. En terapia combinada, con sulfonilureas, tiazolidinadiona o insulina cuando no se logra el control glicémico con los medicamentos independientes, cuando metformina no es tolerada o esta contraindicada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

No sirve como sucedáneo de la insulina en pacientes que necesitan insulina.

No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Para la forma farmacéutica que contenga lactosa no se recomienda la administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Advertencias y precauciones:

Generales:

Vildagliptina no es un sustituto de la insulina para los pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con Diabetes tipo I o con cetoacidosis diabética.

Disfunción hepática:

No se recomienda el uso de Vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, además de los pacientes que tienen valores de transaminasas previos al inicio del tratamiento mayores a 2,5 veces el LSN (límite superior normal).

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Vildagliptina.

Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores.

Se recomienda retirar el tratamiento con Vildagliptina si la elevación de Aminotransferasas es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Vildagliptina y consultar inmediatamente al médico. Tras la suspensión de vildagliptina y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con insuficiencia cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Insuficiencia Renal:

La experiencia en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que necesitan hemodiálisis es limitada, por tal razón, Vildagliptina debe administrarse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda la utilización en pacientes con enfermedades renal terminal de hemodiálisis.

Trastornos de la piel:

En estudios no clínicos en monos, se observaron lesiones que incluyeron ampollas y úlceras en extremidades. La experiencia es limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de piel.

Se han notificado casos en estudios post comercialización de lesiones tipo bullosas y exfoliativas, por lo tanto, se recomienda monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

Página 407 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pancreatitis aguda:

El uso de vildagliptina se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del síntoma característico de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha un caso de pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con vildagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con vildagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia:

Los pacientes que reciben tratamiento con Vildagliptina en combinación con sulfonilureas, pueden tener riesgo de sufrir hipoglucemia, por lo tanto, puede ser necesario administrar la dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Excipientes:

La forma farmacéutica puede contener lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de vildagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, Vildagliptina no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que vildagliptina se excreta en la leche materna, por lo tanto no debe administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

Interacciones:

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que

Página 408 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

Combinación con pioglitazona, metformina y gliburida

Los resultados de ensayos clínicos realizados con estos hipoglucemiantes orales no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.

Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9)

Los resultados de ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

Combinación con amlodipino, ramipril, valsartán o simvastatina

Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipino, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante de vildagliptina.

Combinación con inhibidores de la ECA

Podría haber un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores de la ECA.

Como ocurre con otros hipoglucemiantes orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) cuya duración varió de 12 a más de 104 semanas. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como tratamiento aditivo con otros hipoglucemiantes orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solamente un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbosa o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos toxicológicos de un subconjunto de estudios comparativos fundamentales con una duración

Página 409 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





de al menos 12 semanas. Los datos toxicológicos provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron de naturaleza leve y transitoria y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, el grupo étnico, la duración de la exposición ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante los estudios con doble enmascaramiento en los que Vildagliptina se administró en monoterapia o como tratamiento aditivo, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia absoluta.

Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a

Página 410 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Monoterapia

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con un placebo (0,6%) o con fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

La monoterapia con Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg una vez al día ($n = 409$) o dos veces al día ($n = 1373$) en monoterapia en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Biterapia con metformina

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los

Página 411 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La biterapia con Vildagliptina y metformina ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg una vez al día ($n = 233$) o dos veces al día ($n = 183$) en biterapia con metformina en estudios con doble enmascaramiento.

VILDAGLIPTINA EN BITERAPIA ORAL CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Biterapia con una sulfonilurea

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de 50 mg de vildagliptina y glimepirida, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo que recibió esta combinación, frente al 0% en el grupo del placebo más glimepirida.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue del 1,2% al añadir 50 mg de vildagliptina una vez al día a la glimepirida, frente al 0,6% con la combinación de placebo más glimepirida. No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina. La biterapia con Vildagliptina (en la dosis recomendada de 50 mg) y glimepirida ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg una vez al día en biterapia con una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento ($n = 170$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, cefalea, mareos
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia

Biterapia con una tiazolidindiona (TZD)

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y una tiazolidindiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o bien el placebo más pioglitazona.

En los ensayos clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la combinación de 50 mg de vildagliptina una vez al día más 45 mg de pioglitazona. La hipoglucemia fue infrecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptina dos veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la combinación de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

En el estudio de adición de vildagliptina al tratamiento con pioglitazona, la variación del peso corporal frente al placebo fue de +0,1 kg con la dosis de Vildagliptina 50 mg una vez al día, y de +1,3 kg con la dosis de Vildagliptina 50 mg dos veces al día.

Al añadir vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con la dosis de 50 mg una vez al día y del 7,0% con esta misma dosis administrada dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. No obstante, al añadir vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido hipoglucemiantes, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg una vez al día ($n = 146$) o dos veces al día ($n = 158$) en biterapia con una tiazolidindiona en estudios con doble enmascaramiento

Pruebas complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Edema periférico

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg dos veces al día en biterapia con insulina (con o sin metformina, $n = 371$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Triterapia con metformina y una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó una tasa de abandonos del 0,6% en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina 50 mg dos veces al día en triterapia con metformina y una SU (n = 157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento.
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

El tratamiento hipoglucemiante debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Vildagliptina es de 50 mg una vez o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Vildagliptina es de 100 mg.



En monoterapia y en biterapia con metformina, con una TZD o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Vildagliptina es de 50 mg o 100 mg al día.

En biterapia con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la de 50 mg una vez al día.

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Vildagliptina es de 100 mg al día.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o insulina.

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Vildagliptina en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o severa o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de Vildagliptina es de 50 mg una vez al día.

Disfunción hepática

Vildagliptina no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Vildagliptina en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

En los pacientes mayores de 65 o 75 años de edad tratados con Vildagliptina, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Administración oral.

Vildagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.



Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Vildagliptina, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.1.13.5. ÁCIDO TRANEXÁMICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ácido tranexámico en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 5 ml de solución inyectable contiene 500 mg de ácido tranexámico.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable.

Indicaciones:

Antifibrinolítico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Trombosis venosa o arterial aguda.

Condiciones fibrinolíticas después de la coagulopatía por consumo excepto en aquellas con activación predominante del sistema fibrinolítico con sangrado grave agudo.

Insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación).

Antecedente de convulsiones.

Pacientes con defectos de la visión cromática.

Pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Inyección intratecal e intraventricular, aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- La inyección intravenosa debe administrarse a una velocidad lenta. El ácido tranexámico no debe administrarse por vía intramuscular.
- La dosis de ácido tranexámico debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de acumulación.

– Se debe tener precaución con las siguientes situaciones:

Convulsiones: se han notificado casos de convulsiones asociadas al tratamiento con ácido tranexámico. En cirugía de revascularización coronaria (CABG), la mayoría de estos casos se informaron después de la administración intravenosa inyección de ácido tranexámico en altas dosis. Con el uso de las dosis menores recomendadas de tranexámico, la incidencia de convulsiones postoperatorias fue la misma que en los pacientes no tratados.

Trastornos visuales: se debe prestar atención a las posibles alteraciones visuales, incluyendo discapacidad visual, visión borrosa, visión alterada del color y si es necesario el tratamiento debe ser discontinuado. Con el uso a largo plazo de ácido tranexámico, deben realizarse exámenes oftalmológicos regulares (agudeza visual, visión de color, fondo de ojo, campo visual, etc.). Frente a cambios oftálmicos patológicos, particularmente con enfermedades de la retina, el médico debe decidir la necesidad de continuar con el tratamiento a largo de ácido tranexámico, en cada caso individual.

Hematuria: la terapia con ácido tranexámico no está indicada en la hematuria causada por enfermedades del parénquima renal. La precipitación intravascular de fibrina ocurre frecuentemente en estas condiciones y puede agravar la enfermedad. Además, en casos de hemorragia renal masiva de cualquier causa, la terapia antifibrinolítica conlleva el riesgo de retención de coágulos en la pelvis renal.

Eventos tromboembólicos: antes de iniciar el tratamiento con ácido tranexámico, se deben considerar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con antecedentes de enfermedades tromboembólicas o en aquellos con mayor incidencia de eventos tromboembólicos en su historia familiar (pacientes con alto riesgo de trombofilia), el ácido tranexámico sólo debe administrarse si es estrictamente necesario y bajo supervisión médica.

El ácido tranexámico debe administrarse con cuidado en pacientes que reciben anticonceptivos orales debido al aumento del riesgo de trombosis.

Coagulación intravascular diseminada: los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada (DIC) en la mayoría de los casos no deben tratarse con ácido tranexámico. Si se administra ácido tranexámico, debe restringirse a aquellos en los que existe una activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia grave aguda. El perfil hematológico se aproxima a lo siguiente: reducción de tiempo en la lisis de coágulos de euglobulina; tiempo prolongado de protrombina; niveles plasmáticos reducidos de fibrinógeno, factores V y VIII, plasminógeno-fibrinolisisina y macroglobulina alfa-2; niveles plasmáticos

Página 418 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

normales del complejo P y P; Factores II (protrombina), VIII y X, aumento de los niveles plasmáticos de productos de degradación del fibrinógeno; conteo normal de plaquetas. Lo anterior presupone que el estado de la enfermedad subyacente no modifica por sí misma los diversos elementos en este perfil. En estos casos agudos, una dosis única de ácido tranexámico suele ser suficiente para controlar el sangrado. La administración de ácido tranexámico en DIC debe considerarse sólo cuando exista un adecuado control hematológico por pruebas de laboratorio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

No hay datos o son limitados los datos sobre el uso de ácido tranexámico en mujeres embarazadas. Como resultado, aunque los estudios en animales no indican efectos teratogénicos, no se recomienda el uso ácido tranexámico durante el embarazo, sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

Lactancia:

El ácido tranexámico se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia materna.

Fertilidad:

No existen datos clínicos sobre los efectos del ácido tranexámico sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

- Tratamiento estándar de fibrinólisis local: 0,5 g (1 ampolla de 5 ml) a 1 g (1 ampolla de 10 ml o 2 ampollas de 5 ml) de ácido tranexámico por inyección intravenosa lenta (=1ml/minuto) de dos a tres veces al día, equivalente a 15 mg/kg de peso corporal.
- Tratamiento estándar de la fibrinólisis general: 1 g (1 ampolla de 10 ml o 2 ampollas de 5 ml) de ácido tranexámico por inyección intravenosa lenta (=1 ml/minuto) cada 6 a 8 horas, equivalente a 15 mg/kg de peso corporal.

Insuficiencia renal:



Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Para los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis de ácido tranexámico debe reducirse de acuerdo con el nivel de creatinina sérica:

Creatinina sérica μmol/ml	Mg/10ml	Dosis IV	Administración
120 - 249	1.35 – 2.82	10mg/Kg	Cada 12 horas
250 - 500	2.82 – 5.65	10mg/Kg	Cada 24 horas
>500	>5.65	5mg/Kg	Cada 24 horas

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

El ácido tranexámico solo debe usarse en niños ≥ 2 años, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la información sobre la eficacia y seguridad en esta población es limitada. Se recomienda un ajuste de dosis para niños ≥ 2 años con insuficiencia renal de leve a moderada. No debe usarse en niños con insuficiencia renal grave.

Ancianos:

No es necesario ajustar la dosis, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

Método de administración:

La administración está estrictamente limitada a la inyección / infusión intravenosa lenta.

Vía de administración:

Vía intravenosa.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. El tratamiento simultáneo con anticoagulantes debe realizarse bajo la supervisión estricta de un médico con experiencia en este campo. Los medicamentos que actúan en la hemostasia deben administrarse con precaución a los pacientes tratados con ácido tranexámico. Existe un riesgo potencial de aumento en la formación de trombos, como con los estrógenos. La acción antifibrinolítica del medicamento puede antagonizarse con fármacos trombolíticos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas reportadas a partir de estudios clínicos y experiencia post-comercialización se presentan en la siguiente tabla según el Grupo de

Página 420 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Órganos y Sistemas, y se definen de acuerdo con la Convención MedDRA sobre frecuencia como: Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), No común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA Sistema	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	No comunes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles)
Desorden sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad, Incluyendo anafilaxis
Desordenes sistema nervioso			Convulsiones especialmente en caso de uso indebido
Desordenes de la vista			Trastornos visuales incluyendo visión alterada del color
Desordenes vasculares			Malestar con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (Generalmente siguiendo una velocidad demasiado rápida en la inyección intravenosa, excepcionalmente después de la administración oral) - Trombosis arterial o venosa en cualquier sitio
Desordenes gastrointestinales	Diarrea Vómito Náusea		
Desordenes de la piel y los tejidos		Dermatitis alérgica	

Sobredosis:

La información de sobredosis es limitada. Los signos y síntomas pueden incluir mareos, dolor de cabeza, hipotensión y convulsiones. Se ha demostrado que la convulsión tiende a ocurrir con mayor frecuencia al aumentar dosis. El manejo de la sobredosis debe ser de apoyo.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en norma farmacológica 17.4.0.0.N10.

3.1.13.6. GLIBENCLAMIDA



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo glibenclamida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene 5mg de Glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones:

Está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

1. Adicionada a metformina, cuando no se logra el control glicémico con ésta.
2. En monoterapia en quienes no se puede utilizar metformina, cuando ésta no es tolerada o está contraindicada.
3. En terapia combinada, cuando no se logra el control glicémico con monoterapia, cuando metformina no es tolerada o esta contraindicada. O terapia múltiple que incluya metformina

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Glibenclamida (sulfonilureas) o a cualquiera de sus excipientes
- Disfunción hepática, renal y tiroidea severa
- Pacientes con Diabetes insulino dependiente, en particular la diabetes tipo 1
- Cetoacidosis diabética, pre coma o coma diabético
- Tratamiento con Bosentan
- Embarazo y lactancia
- Porfiria asociada a otras sulfonilureas
- Ingesta de bebidas alcohólicas.

Advertencias y precauciones:

Este medicamento contiene lactosa, por lo tanto su uso no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa a galactosa.

Estudios epidemiológicos sugieren que cuando se compara la Glibenclamida con el tratamiento con Metformina o Gliclazida, la administración de Glibenclamida se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada.

Hipoglucemia:

Es necesario que durante el tratamiento con cualquier fármaco hipoglucemiante, el paciente y el médico tengan en cuenta el riesgo de una hipoglucemia.

El tratamiento con Glibenclamida, solo se debe prescribir a pacientes con ingesta regular de alimentos. Es muy importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular, debido al riesgo elevado de hipoglucemia en caso de retrasarse una comida, en caso de consumir una cantidad inadecuada de alimentos o si el alimento consumido tiene bajo contenido de carbohidratos.

El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando las dietas son bajas en calorías, después de ejercicio extenuante o prolongado, después de la ingesta de alcohol o durante la administración de una asociación de fármacos hipoglucemiantes.

Teniendo en cuenta que el tiempo de acción es relativamente largo, la hipoglucemia puede ser grave en comparación con las sulfonilureas de acción corta.

Por lo tanto, se debe hacer una selección cuidadosa de los pacientes y de la dosis utilizada, así como brindarles una información adecuada y precisa.

Se debe controlar periódicamente la medición de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), glucosa en sangre y glucosuria.

Factores de riesgo que aumentan el riesgo de hipoglucemia:

- Pacientes poco cooperadores (p. ej., ancianos).
- Malnutrición, horarios de comida irregulares, periodos de ayunos, saltarse comidas o cambios en la dieta.
- Disbalance entre la ingesta de hidratos de carbono y ejercicio físico.
- Insuficiencia renal y hepática grave.
- Sobredosis de Glibenclamida.
- Trastornos del sistema endocrino que pueden afectar el metabolismo de los carbohidratos o regulación de la glucemia, por ejemplo trastornos de la función tiroidea, insuficiencia pituitaria anterior o insuficiencia adrenocortical.
- Interacciones farmacológicas.



Es de vital importancia la comunicación entre paciente y médico acerca de los factores de riesgo mencionados y de los episodios hipoglucémicos presentados, ya que se puede requerir monitorización cuidadosa.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y renal:

El riesgo de hipoglucemia es mayor durante el tratamiento con Glibenclamida.

Enfermedad cardiovascular:

El tratamiento con Glibenclamida de acuerdo a estudios epidemiológicos, aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Edad avanzada:

Los paciente de edad avanzada (>65 años) son particularmente susceptibles a hipoglucemia por acción de medicamentos hipoglucemiantes. En estos pacientes la hipoglucemia es difícil de reconocer, razón por la cual, la dosis inicial y de mantenimiento debe ser conservadora para evitar la aparición de reacciones adversas.

Información para el Paciente

Se debe explicar al paciente y a la familia los riesgos de hipoglucemia, síntomas y tratamiento, además de todas las situaciones que pueden predisponer a su desarrollo.

El paciente debe ser informado sobre la importancia que tiene seguir las recomendaciones dietéticas, realizar ejercicio regular y monitorizar periódicamente la glucemia.

La eficacia de los fármacos hipoglucemiantes orales, incluida la Glibenclamida, disminuye a lo largo del tiempo, al parecer, debido a la progresión de la Diabetes o a la disminución de la respuesta al tratamiento. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, que debe distinguirse del Fracaso primario que se produce cuando el fármaco es ineficaz como tratamiento de primera línea.

Antes de considerar un fracaso secundario, debe evaluarse de manera cuidados si el ajuste de la dosis y el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas son adecuados.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

Riesgo de Diabetes

La diabetes (gestacional o permanente), cuando no está regulada, causa aumento de defectos congénitos y mortalidad perinatal. En el período peri



concepcional, se debe lograr un equilibrio de la diabetes para lograr reducir el riesgo de malformación.

Las sulfonamidas hipoglucémicas son teratogénicas en animales a dosis altas.

En la práctica clínica, actualmente no existen datos relevantes o valores numéricos suficientes que evalúen malformaciones congénitas o mortalidad perinatal, cuando se administra Glibenclamida durante el embarazo.

Glibenclamida no debe tomarse durante el embarazo. Aquellas pacientes con intención de quedar embarazadas, deben informar a su médico. Se recomienda a estas pacientes que cambien su tratamiento.

Lactancia

Al no existir datos sobre el paso de Glibenclamida a la leche materna y dado el riesgo de hipoglucemia neonata, la lactancia está contraindicada en caso de tratamiento con Glibenclamida.

Se recomienda el cambio de medicación o suspensión de la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de hipo-hiperglucemia, particularmente al inicio del tratamiento o cuando la Glibenclamida no se toma de manera regular. Esto puede ocasionar alteraciones en la capacidad de concentración.

Debe advertirse a los pacientes que adopten las precauciones necesarias para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes que presenten capacidad reducida o nula para reconocer los síntomas de aviso de la hipoglucemia, o que padecen este tipo de episodios de forma frecuente. En estos casos se debe valorar la conveniencia de conducir o utilizar máquinas.

Interacciones:

La acción hipoglucemiante de la glibenclamida puede verse afectada por la administración de otros medicamentos. Se debe advertir al paciente y resaltar la importancia de la monitorización de la glucemia, ya que puede ser necesario ajustar la dosis del hipoglucemiante oral durante y después del tratamiento con el otro medicamento.

Glibenclamida se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C9 y en menor medida por la enzima CYP3A4. Esto se debe tener en cuenta cuando se administra concomitantemente glibenclamida con inductores o inhibidores de la CYP 2C9.

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

1) Sustancias que pueden potenciar la acción hipoglucemiante:

- fenilbutazona, azapropazon y oxifenbutazona, sulfinpirazona,



- productos antidiabéticos orales e insulina,
- metformina,
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloranfenicol, tetraciclinas, antibióticos quinolónicos,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- feniramidol
- fibratos,
- inhibidores del ECA,
- fluoxetina,
- simpaticolíticos, como betabloqueantes y guanetidina,
- ciclofosfamida, disopiramida, trofosfamida e ifosfamidas,
- determinadas sulfonamidas de acción prolongada,
- inhibidores de la MAO,
- probenecid,
- miconazol, fluconazol.
- pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),
- tritoqualina,
- claritromicina.

2) Sustancias que pueden disminuir la acción hipoglucemiante:

- estrógenos y progestágenos,
- saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- tiromiméticos, glucocorticoides,
- derivados de la fenotiazina, clorpromazina, antipsicóticos atípicos
- adrenalina y simpaticomiméticos,
- ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados,
- laxantes (uso prolongado),
- fenitoína,
- glucagón, barbitúricos y rifampicina,
- acetazolamida,
- diazóxido.
- hormonas tiroideas.
- danazol

Los antagonistas H₂, betabloqueadores, clonidina y reserpina pueden ocasionar una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos, como p.ej. betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de



contra regulación adrenérgica de la hipoglucemia pueden reducirse o desaparecer.

El consumo agudo y crónico de alcohol puede potenciar o reducir la acción hipoglucemiante de la glibenclamida de manera impredecible. La glibenclamida tiene efecto antabuse.

La glibenclamida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Glibenclamida puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina, conduciendo potencialmente a un incremento de su toxicidad. Por lo tanto se recomienda la monitorización y un ajuste de dosis cuando se administren concomitantemente.

3) No se recomienda la asociación con

Bosentan: se ha observado un incremento en la incidencia de la elevación de las enzimas hepáticas en pacientes que toman glibenclamida concomitante con bosentan.

Glibenclamida y bosentan inhiben la bomba de liberación de sales biliares, provocando la acumulación intracelular de sales biliares citotóxicas. Por lo tanto esta combinación no debe utilizarse.

En un estudio realizado en 12 voluntarios sanos, se observó que la administración concomitante con claritromicina aumenta las concentraciones plasmáticas de glibenclamida en aproximadamente un 35%. Se han notificado casos de hipoglucemia grave tras la administración conjunta de estos dos principios activos.

Dosificación y Grupo Etario:

En principio la dosis de Glibenclamida viene dada por el nivel de glucosa deseado. La dosis de Glibenclamida debe ser la más baja posible que sea eficaz.

La tableta se debe ingerir con un vaso de agua, con el desayuno o con la primera comida abundante del día.

Para lo anterior se debe tener en cuenta los hábitos del paciente para recomendarle la hora de la toma del medicamento. No se aconseja administrar más de 10 mg por toma, por lo que en aquellos pacientes que necesiten mayor dosis, se recomienda dividir la dosis en dos tomas, una con la primera comida abundante del día y la dosis restante con la cena.

En caso de olvido de una dosis, no se debe compensar incrementando la dosis siguiente.

Adultos:

Dosis inicial: Dosis recomendada 2.5 mg a 5 mg al día.



Si hay control glucémico adecuado, esta dosis se puede usar como tratamiento de mantenimiento.

Si no hay control glucémico adecuado, se podrá incrementar la dosis de una a dos semanas de 2.5 mg a 5 mg al día hasta 15 mg al día.

La dosis diaria de mantenimiento puede variar de 2.5mg a 15mg.

La dosis máxima recomendada es de 15mg.

Cambio de medicamento a Glibenclamida:

Para sustituir un hipoglucemiante oral, se deberá tener en cuenta la dosis y la vida media del fármaco previo.

Si se reemplaza una sulfonilurea hipoglucemiante de vida media prolongada, puede ser necesario un periodo de varios días sin tratamiento para evitar un efecto aditivo de ambos productos que podría ocasionar una hipoglucemia.

Se iniciará con una dosis de 2.5 mg a 5 mg y después de ajustará según lo descrito anteriormente para adaptarse a la respuesta metabólica de cada paciente.

Pacientes mayores de 65 años:

Se recomienda iniciar con la mitad de la dosis del adulto, es decir, 1.25 a 2.5 mg al día.

Pacientes con riesgo de hipoglucemia:

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis mínima posible.

Población pediátrica:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones Adversas:

La clasificación por frecuencias de los efectos adversos es la siguientes: 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).

Reacciones Adversas Clasificadas por Frecuencia y Sistema					
Trastornos del metabolismo y nutrición					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Hipoglucemia ¹					Disminución de la concentración de sodio sérico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida

Página 428 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





					Trombocitopenia leve a grave, Anemia hemolítica, eritrocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia (Mielosupresión). Porfiria ²
Trastornos oculares					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					Alteración temporal de la turgencia del cristalino (alteración visual transitoria)
Trastornos gastrointestinales					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Nauseas, dolor abdominal, diarrea	Sensación de presión o epigastrio lleno			Vómitos ³
Trastornos hepatobiliares					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					Hepatitis, aumento de enzimas hepáticas, colestasis, ictericia, insuficiencia hepática ⁴
Trastornos del sistema inmunológico					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					Reacción de hipersensibilidad



					alérgicas o pseudoalérgicas (Leves: urticaria, Graves: Shock)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Erupciones cutáneas				Prurito, reacciones ampollosas, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, vasculitis alérgica, fotosensibilidad cutánea*
Exploraciones complementarias					
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Aumento de peso				

¹ Hipoglucemia: puede ser prolongada e incluso amenazante. Síntomas: cefalea, hambre intensa, náuseas, vómitos, laxitud, somnolencia, alteraciones del sueño, nerviosismo, agresividad, alteración de la concentración, alteración del estado de alerta, depresión, confusión, alteraciones visuales, del habla, afasia, temblor, parestesias, alteraciones sensoriales, vértigos, pérdida de autocontrol, delirio, convulsiones, respiración superficial y bradicardia.

² Porfiria: estas reacciones son reversibles y desaparecen con la suspensión de la Glibenclamida.

³ Vómitos: pueden evitarse o minimizarse si Glibenclamida se toma con alimentos, sin embargo, si hay persistencia se debe discontinuar el medicamento.

⁴ Insuficiencia hepática: puede ser reversible con la suspensión de Glibenclamida.

*Fotosensibilidad cutánea: Casos aislados

Vía de Administración: Vía Oral.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.7. DACARBAZINA



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo dacarbazina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 200 mg/vial

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución Inyectable

Indicaciones: Melanoma metastásico maligno, enfermedad de hodking, sarcomas de tejidos blandos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la dacarbazina o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo o lactancia
- Leucopenia y / o trombocitopenia.
- Enfermedad hepática o renal severa.
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas de virus vivos atenuados

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El fármaco puede producir toxicidad hematológica o hepática severa y posiblemente mortal, y reacciones gastrointestinales severas. Se recomienda que la administración de dacarbazina se realice bajo la supervisión de un médico especialista en oncología, que cuente con los medios para una monitorización periódica de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después del tratamiento.

En caso de observarse síntomas de una alteración de la función hepática o renal o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. En caso de oclusión venosa del hígado, la continuación de la terapia con dacarbazina está contraindicada.

El médico responsable debe tener presente la posibilidad de una complicación grave, raramente observada durante la terapia, que resulta de una necrosis hepática debido a la oclusión de las venas intrahepáticas. Por ello es necesario realizar un frecuente control del tamaño y la función del hígado así como del cuadro hemático (especialmente eosinófilos). En casos individuales de sospecha de enfermedad venooclusiva, es eficaz un tratamiento precoz con altas dosis de corticoesteroides (por ejemplo 300 mg de hidrocortisona al día) con o sin agentes fibrinolíticos como heparina o un activador de tejido plasminógeno.





Una terapia de larga duración puede causar toxicidad acumulativa en la médula ósea.

La posibilidad de una depresión de la médula ósea requiere una cuidadosa monitorización de los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Una toxicidad hematopoyética puede justificar la suspensión temporal o definitiva de la terapia.

Una extravasación del medicamento durante la administración IV puede producir daños en el tejido y fuertes dolores.

Se debe evitar el uso simultáneo con fenitoína, ya que una reducción en la absorción de fenitoína a través del tracto gastrointestinal puede predisponer al paciente a presentar convulsiones.

Dacarbazina es un agente inmunosupresor moderado. La administración de vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes inmunocomprometidos debido al tratamiento con quimioterápicos tales como dacarbazina puede causar infecciones graves y potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con dacarbazina. En general, después de dejar la quimioterapia, se aconseja utilizar las vacunas elaboradas con microbios vivos con precaución y tener en cuenta el estado inmunitario del paciente, en función también de la enfermedad y de otros tratamientos. Las vacunas elaboradas con microbios vivos se deben administrar cuando hayan transcurrido al menos 3 meses desde la finalización de la quimioterapia. Se pueden utilizar vacunas inactivadas si hay disponibles.

El uso simultáneo de fotemustina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio del adulto), que puede dar lugar a un desenlace mortal. No se debe utilizar simultáneamente fotemustina y dacarbazina.

Durante la quimioterapia, ha de evitarse la administración de medicamentos hepatotóxicos y alcohol.

Medidas de contracepción

Es recomendable que los hombres tomen medidas contraceptivas durante la terapia y los 6 meses después del término de ella.





Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de dacarbazina en la edad pediátrica hasta que no se disponga de más datos.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

La dacarbazina puede influir en la capacidad de conducir u operar maquinaria en casos de náuseas y vómitos o reacciones adversas raras que afectan el sistema nervioso.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

El empleo de dacarbazina se debe restringir a los médicos con experiencia en oncología o hematología.

Dacarbazina es fotosensible. Todas las soluciones reconstituidas se deben proteger adecuadamente de la luz, también durante la administración (equipo de perfusión resistente a la luz).

Se debe prestar atención al administrar la inyección para evitar la extravasación al tejido circundante, puesto que ello causaría dolores locales y daños en el tejido. En caso de producirse una extravasación, se debe interrumpir de inmediato la inyección e introducir la porción eventualmente restante de la dosis en otra vena.

Pueden usarse los siguientes regímenes.

Melanoma maligno

Dacarbazina podrá ser administrado como agente único en dosis de 200 a 250 mg/m² de área de superficie corporal/día en forma de inyección IV durante 5 días cada 3 semanas.

Como alternativa a la inyección intravenosa en bolus, dacarbazina podrá ser administrado como perfusión rápida (de 15 a 30 minutos).

También es posible administrar 850 mg/m² de área de superficie corporal el primer día y después una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.



Enfermedad de Hodgkin

Se administrará dacarbazina en dosis IV diarias de 375 mg/m² de área de superficie corporal cada 15 días en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen ABVD).

Sarcoma de partes blandas en adultos

Para el sarcoma de partes blandas en adultos, dacarbazina se administrará en dosis IV diarias de 250 mg/m² de área de superficie corporal (días 1 - 5) en combinación con doxorubicina cada 3 semanas (régimen ADIC).

Durante el tratamiento con dacarbazina se deben realizar frecuentes controles de los parámetros de la sangre y de la función hepática y renal. Puesto que con frecuencia se presentan reacciones gastrointestinales graves, se aconseja tomar medidas antieméticas y de manejo sintomático.

En razón de las alteraciones graves de tipo gastrointestinal y hematológico que puede ocasionar, cada tratamiento con dacarbazina debe ser precedido de un análisis de beneficio-riesgo extremadamente cuidadoso.

Duración del tratamiento

El médico debe determinar la duración del tratamiento para cada paciente, teniendo en cuenta el tipo y la fase de la enfermedad subyacente, la terapia de combinación administrada, la respuesta a dacarbazina y las reacciones adversas. Para la enfermedad de Hodgkin avanzada suele recomendarse la administración de 6 ciclos de terapia combinada ABVD. En los casos de melanoma maligno metastatizado y sarcoma de partes blandas en estado avanzado, la duración del tratamiento dependerá individualmente de la eficacia y tolerabilidad.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Cuando solo existe insuficiencia renal o hepática leve a moderada, normalmente no es necesario reducir la dosis. En pacientes con insuficiencia renal y hepática combinada, la eliminación de dacarbazina se prolonga. Sin embargo, actualmente no existen recomendaciones sobre la reducción de las dosis.

Pacientes de edad avanzada



Como la experiencia disponible para pacientes de edad avanzada es limitada, no pueden darse instrucciones especiales para la utilización en este grupo.

Población pediátrica

No se pueden hacer recomendaciones específicas con respecto al uso de dacarbazina en niños hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración

Velocidad de administración

Las dosis de hasta 200 mg/m² se pueden administrar mediante una inyección intravenosa lenta. Las dosis más altas (en el intervalo de 200 a 850 mg/m²) se deben administrar mediante una perfusión IV de 15 a 30 minutos.

Se recomienda comprobar primero la permeabilidad de la vena con una irrigación de 5 a 10 ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o de glucosa al 5 %. Se deben utilizar las mismas soluciones después de la perfusión para limpiar los tubos de eventuales restos del medicamento.

Vía de administración:

Intravenosa

Interacciones:

El uso concomitante de una vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicado.

El riesgo de trombosis es mayor en los pacientes con neoplasias malignas; por lo tanto, el uso simultáneo de anticoagulantes es frecuente. Si el paciente va a recibir anticoagulantes orales, se debe controlar el INR con más frecuencia debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre los anticoagulantes y los citostáticos.

El uso simultáneo con fenitoína puede producir una reducción de la absorción de fenitoína a través del tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a presentar convulsiones.

Se debe evitar la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con dacarbazina debido al riesgo de presentar infecciones graves y potencialmente mortales. Después de dejar la quimioterapia, se aconseja utilizar las vacunas elaboradas con microbios vivos

Página 435 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





con precaución y administrarlas no antes de 3 meses tras la última dosis de la quimioterapia. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si hay disponible.

Se debe considerar cuidadosamente el uso simultáneo con ciclosporina (en algunos casos tacrolimús), ya que estos medicamentos pueden producir inmunodepresión y linfoproliferación excesivas.

El uso simultáneo con fotemustina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto). No se deben utilizar fotemustina y dacarbazina simultáneamente.

En caso de un tratamiento previo o simultáneo con efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación), pueden darse interacciones mielotóxicas.

No se han realizado estudios para investigar la presencia de un metabolismo fenotípico, pero se ha identificado una hidroxilación del compuesto a metabolitos con actividad antitumoral.

Dacarbazina se metaboliza por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP2A2, y CYP2E1). Esto debe ser tenido en cuenta si se administran a la vez otros medicamentos que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático.

Dacarbazina puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

Reacciones adversas:

Frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$)

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$)

Muy raro ($\geq 1/10\ 000$)

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente Anemia, leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea. Raro Pancitopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	Raro Anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos psiquiátricos	Poco común

Página 436 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Confusión.
Trastornos del sistema nervioso	<u>Raro</u> Dolor de cabeza, letargo, convulsiones, parestesia facial.
Trastornos oculares	<u>Poco común</u> Visión borrosa
Trastornos vasculares	<u>Poco común</u> Enrojecimiento facial.
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuente</u> Anorexia, náuseas, vómitos. <u>Raro</u> Diarrea.
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco común</u> Elevación de transaminasas (ASAT, ALT), elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH). Hepatotoxicidad, trombosis venosa hepática, necrosis hepática, síndrome de Budd-Chiari de evolución potencialmente mortal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco común</u> Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad, erupción transitoria. <u>Raro</u> Eritema, exantema maculopapular, urticaria.
Trastornos renales y urinarios	<u>Poco común</u> Alteración de la función renal con elevación de la creatinina en sangre y la urea en sangre.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<u>Poco común</u> Síntomas similares a la gripe, malestar general. <u>Raro</u> Irritación en el sitio de inyección.

Los trastornos digestivos como la anorexia, las náuseas y los vómitos son frecuentes y graves. Se han observado casos raros de diarrea.

Frecuentemente se observan cambios en el cuadro hemático (anemia, leucopenia y trombocitopenia) que dependen de la dosis y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de 3 a 4 semanas. Se han descrito casos raros de pancitopenia y agranulocitosis.

Durante la administración de dacarbazina o muchas veces solo algunos días después, suelen observarse ocasionalmente síntomas similares a los de la gripe, con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolores musculares. Estas molestias pueden volver a presentarse con la perfusión siguiente.



De manera infrecuente se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas (transaminasas (ASAT, ALAT), fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), por ejemplo).

Raramente se observó necrosis hepática causada por oclusión de las venas intrahepáticas (enfermedad venooclusiva del hígado) después de la administración de dacarbazina en monoterapia o en modalidades de tratamiento combinado. En general el síndrome se presentó durante la segunda fase de la terapia. Los síntomas incluyeron fiebre, eosinofilia, dolores abdominales, aumento del volumen del hígado, ictericia y shock que se agravaron rápidamente en el transcurso de horas o de algunos días. Dado que se han informado cambios fatales, es particularmente importante controlar con frecuencia el tamaño del hígado, la función hepática y los recuentos sanguíneos (especialmente los eosinófilos) durante el tratamiento. En casos específicos de sospecha de enfermedad venooclusiva.

Se puede pensar que los trastornos localizados en el sitio de la inyección, como las irritaciones venosas, y algunas de las reacciones adversas sistémicas son el resultado de la formación de productos de fotodegradación. Se esperan dolor localizado y necrosis en caso de extravasación accidental.

Las alteraciones en la función renal con concentraciones sanguíneas elevadas de sustancias que se excretan en la orina son poco frecuentes.

En raras ocasiones, pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como dolor de cabeza, problemas de visión, confusión, letargo y convulsiones. La parestesia y el enrojecimiento facial pueden ocurrir poco después de la inyección.

En raras ocasiones se observan reacciones cutáneas alérgicas como eritema, exantema maculopapular o urticaria. La alopecia, la hiperpigmentación y la fotosensibilidad de la piel pueden ocurrir con poca frecuencia. Se han descrito casos raros de reacciones anafilácticas.

Condición de Venta: Con formula facultativa.





3.1.13.8. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos clorhidrato de tramadol + paracetamol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Clorhidrato de tramadol: 37.5 mg, paracetamol: 325 mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda y tableta recubierta.

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento sintomático del dolor agudo moderado a severo.

Contraindicaciones:

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

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

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

Insuficiencia hepática grave.

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

Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

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

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo:



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

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

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

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

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





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

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

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:



La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Para el tratamiento del dolor, la dosis recomendada es de 1 cápsula cada 4- 6 horas según sea necesario para aliviar el dolor.

No debe usarse por más de 5 días, salvo en manejo oncológico.

Población pediátrica

El tratamiento se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

Población de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia Renal

La experiencia con tramadol sugiere que la alteración de la función renal da como resultado una disminución de la tasa y el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación para que no exceda 2 capsulas cada 12 horas.

Insuficiencia hepática

Tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado.

Vía de administración:

Oral

Interacciones:

Está contraindicado el uso concomitante con:

Inhibidores de la MAO no selectivos



Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

Inhibidores de la MAO A selectivos

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

Inhibidores de la MAO B selectivos

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Carbamacepina y otros inductores enzimáticos

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

Página 443 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo.
- Clonus ocular inducible con agitación o diaforesis.
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y temperatura corporal por encima 38°C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamento serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos, que aumenta el riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.

Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de tramadol/paracetamol y warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protombina.

Otros fármacos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-demetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.

Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos





puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.

En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Tramadol se metaboliza a M1 por CYP2D6. La quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima; de modo que la administración concomitante de quinidina y tramadol da como resultado concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de M1. Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son desconocidas. Los estudios de interacción de fármacos in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el tramadol no tiene efecto sobre el metabolismo de la quinidina.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de tramadol/paracetamol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Trastornos del sistema cardiovascular:

Poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$): hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Muy frecuente ($= 1/10$): mareo, somnolencia. Frecuente ($=1/100$, $<1/10$): cefalea, temblores.

Poco frecuente ($=1/1.000$, $<1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus. Raros ($=1/10.000$, $<1/1.000$): ataxia, convulsiones.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente ($= 1/100$, $<1/10$): confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.

Poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia. Raros ($= 1/10.000$, $<1/1.000$): dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización: Muy raro ($<1/10.000$): abuso.



Trastornos visuales:

Raros ($= 1/10.000$, $<1/1.000$): visión borrosa.

Trastornos del sistema respiratorio:

Poco frecuentes ($= 1/1.000$, $<1/100$): disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes ($= 1/10$): náuseas.

Frecuentes ($= 1/100$, $<1/10$): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.

Poco frecuentes ($= 1/1.000$, $<1/100$): disfagia, melena.

Trastornos del sistema hepático y biliar:

Poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$): aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($= 1/100$, $<1/10$): sudoración, prurito.

Poco frecuentes ($= 1/1.000$, $<1/100$): reacciones cutáneas (ej. rash, urticaria).

Muy raras ($<1/10.000$): Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Trastornos del sistema urinario:

Poco frecuentes ($= 1/1.000$, $<1/100$): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales:

Poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$): escalofríos, sofocos, dolor torácico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: Hipoglucemia

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos, relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol:

•Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).



- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($= 1/10.000$, $<1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ($= 1/10.000$, $<1/1.000$): cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria.
- Pueden producirse efectos secundarios psíquicos tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden producirse: síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

Condición de Venta: Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.3.0.0.N30.





3.1.13.9. FLUOXETINA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Fluoxetina Clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada cápsula contiene 20 mg de fluoxetina clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Depresión, trastorno obsesivo compulsivo, bulimia nervosa, trastorno disfórico menstrual (manejo de especialista).

Contraindicaciones:

Fluoxetina clorhidrato está contraindicado en pacientes con reconocida hipersensibilidad a la fluoxetina o alguno de sus componentes.

Menores de 18 años.

Embarazo y lactancia: algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados con el uso de fluoxetina durante el primer semestre. El mecanismo es desconocido. El uso durante la segunda mitad del embarazo de ISRS (inhibidores selectivos de la serotonina y noradrenalina) incrementa el riesgo de producir Hipertensión Pulmonar persistente en los Recién Nacidos de madres tratadas para la Depresión.

Precauciones y advertencias:

Fluoxetina no debe administrarse concomitantemente con IMAO ni durante 14 días después de suspendida la administración de estos medicamentos.

El uso concomitante con tróptanes, ISRN (inhibidores selectivos de la serotonina y noradrenalina) puede potencializar síntomas como inquietud, confusión, agitación, hiperpirexia, crisis hipertensivas y problemas gastrointestinales.

La administración de fluoxetina deberá interrumpirse cuando se presente alguna erupción cutánea u otro fenómeno aparentemente alérgico.

La administración continua de fluoxetina conduce a anorexia y pérdida de peso que puede ser mayor del 5% del peso corporal total.



Aproximadamente en un 1% de los pacientes puede observarse la aparición de manía o hipomanía.

El riesgo/beneficio deberá considerarse cuando exista alguno de los siguientes eventos médicos.

Diabetes Mellitus (posible alteración del control de la glicemia)

Disminución de la función hepática (retardo de eliminación)

Disminución de la función renal (retardo de la excreción)

Historia de desórdenes convulsivos (posible desencadenamiento por sobredosis).

Especial precaución en pacientes debilitados o que estén tomando varios medicamentos activos a nivel del S.N.C. ya que pueden ser más sensibles al desarrollo de convulsiones durante la terapia con fluoxetina.

Deberá establecerse una cuidadosa supervisión de los pacientes deprimidos y con tendencias suicidas; dado que la posibilidad de intentos suicidas es inherente a la depresión, los pacientes tratados previamente con otros antidepresivos, o quienes desarrollen fatiga intensa, somnolencia marcada o inquietud, bajo la terapia con fluoxetina pueden ser de mayor riesgo. En las fases tempranas de la terapia debe prescribirse el menor número de cápsulas posibles para el buen manejo del paciente, con el objeto de prevenir una sobredosificación.

Fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes familiares de prolongación del QT u otras condiciones clínicas que predisponen a las arritmias (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada) o aumentado de exposición a fluoxetina (por ejemplo, disfunción hepática), o uso concomitante con medicamentos que se sabe que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsades de pointes.

Se debe considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca estable, una revisión electrocardiográfica.

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con fluoxetina, el tratamiento se debe suspender y se debe realizar un electrocardiograma.



Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de fluoxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se interrumpa el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej.: antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que amenazan potencialmente la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con

Página 450 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con trastornos convulsivos inestables/epilepsia y se debe realizar un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Precauciones sobre Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados con el uso de fluoxetina durante el primer semestre. El mecanismo es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de tener un bebé con un defecto cardiovascular después de la exposición materna con fluoxetina.

Fluoxetina no se debe utilizar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fluoxetina y justifique el riesgo potencial para el feto. Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento durante el embarazo. Se debe tener precaución, si se utiliza fluoxetina durante el embarazo, especialmente durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han notificado algunos efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir.

Lactancia

Se sabe que fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Se han comunicado reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna. Si el tratamiento con fluoxetina se considera necesario, se debe considerar la interrupción de la lactancia materna; no obstante, si se continúa con la lactancia, se debería prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

Fertilidad



Datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar la calidad del esperma. Los casos notificados en humanos con algún ISRS han demostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. Hasta el momento no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de fluoxetina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza de que sus habilidades no se ven afectadas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes mayores de 18 años:

Depresión y Trastorno obsesivo compulsivo: se recomienda una dosis de 20 mg/día, en la mañana. La dosis puede ser aumentada después de varias semanas de tratamiento, con incrementos de 20 mg/día de acuerdo con la necesidad y tolerancia del paciente.

Bulimia nerviosa: la dosis recomendada es de 60 mg/día.

Trastorno disfórico menstrual: la dosis recomendada es de 20 mg/día.

Las dosis de más de 20 mg al día deben fraccionarse en 2 tomas: mañana y noche.

Las dosis diarias en adultos no deben exceder de 80 mg/día; en ancianos se recomienda precaución al incrementar la posología y la dosis diaria máxima no debe sobrepasar los 60 mg/día.

Insuficiencia hepática

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej.: 20 mg cada dos días) en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej.: 20 mg cada dos días) en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica:



No utilizar en menores de 18 años.

Vía de administración:

Vía oral.

Interacciones:

Fluoxetina no debe administrarse concomitantemente con un IMAO, ni durante los 14 días siguientes a la suspensión del IMAO. La administración de Tiodirazina o un IMAO antes de las 5 semanas de suspendida la terapia, puede resultar en serios efectos adversos como: confusión, agitación, inquietud, hiperpirexia y crisis hipertensivas (síndrome serotoninérgico). Ginkgo Biloba, Linezolid, Tramadol, Azul de Metileno, Moclobemida, Isoniacida, Sibutramina, incrementan el riesgo del Síndrome serotoninérgico.

La administración de fluoxetina concomitantemente con antidepresivos tricíclicos, Imipramina, trazadona, maprotilina, fentermina, fenitoína o alcohol eleva las concentraciones plasmáticas de estos compuestos, pudiendo incrementar severamente los efectos secundarios de ellos.

Las concentraciones plasmáticas del litio pueden llegar a niveles tóxicos si se administra concomitantemente con fluoxetina.

Fluoxetina prolonga la vida media de eliminación del diazepam, aunque las respuestas sicomotoras no suelen afectarse.

Existe un riesgo potencial de incremento de los efectos adversos con medicamentos de alta unión proteica, especialmente anticoagulantes, digitálicos y litio.

El uso concomitante con: Ibuprofeno, Meloxicam, Naproxeno, Heparina, Warfarina, potencializan el riesgo de sangrado.

Se han reportado convulsiones prolongadas cuando fluoxetina se usa concomitantemente con terapia electro-convulsiva, haloperidol, tramadol, oxatadina, pentazocina, molindona o pimozida.

El uso concomitante de fluoxetina con triptófano, triptanes (Naratriptan, Almotriptan, Frovatriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Eletriptan y Zolmitriptan), hierba de San Juan (Hypericum perforatum), ISRN (inhibidores selectivos de la serotonina y noradrenalina como: Duloxetina y Venlafaxina) puede potencializar síntomas como inquietud, confusión, agitación, hiperpirexia, crisis hipertensivas y problemas gastrointestinales.



Reportes de Hipoglicemia cuando se utiliza con Insulina, glimepirida

Aumento del riesgo de cardiotoxicidad con Trimetoprim, vasopresina, venlafaxina, Ritonavir.

Reportes de Alucinaciones con el uso de Zolpidem

Tegaserod asociado a fluoxetina puede produce trastornos de pánico.

Fluoxetina como otros antidepresivos es biotransformado por el CYP450 2D6, inhibiendo lo medicamentos que se biotransforman por esta enzima, como: antidepresivos triciclicos, antiarritmicos clase I (propafenona, flecaimide, encainide), vimblastina y algunas fenotiazinas.

Interferencias diagnósticas

La fluoxetina puede alterar el control de la glucemia en pacientes diabéticos; se ha presentado hipoglucemia durante el tratamiento o incluso después de suspendida la administración; un ajuste en la dosificación de la insulina y/o antidiabéticos orales puede ser necesario.

Reacciones adversas:

La fluoxetina es en general bien tolerada. Como efectos adversos más frecuentes se han reportado: ansiedad y nerviosismo, náuseas, insomnio, sudoración, sequedad bucal.

Otros efectos reportados aisladamente y que no requieren de atención médica, incluyen generalmente: diarrea, cefalea, somnolencia, sueños anormales, cambios en el gusto y la visión, dolor torácico, constipación, disfunción sexual, vértigo, aturdimiento, taquicardia, sensación de calor, enrojecimiento de la piel, polaquiuria, bulimia, dolor menstrual, cólicos intestinales, obstrucción nasal, cansancio, temblor, vómito.

Con poca frecuencia, durante la administración de fluoxetina pueden presentarse efectos secundarios que requieren de atención médica, tales como: escalofríos o fiebre, algias musculares o articulares, rash cutáneo, urticaria, prurito, alteraciones respiratorias; y con una incidencia rara, convulsiones, linfadenopatías, reacciones alérgicas, síndrome similar a la enfermedad del suero, hipomanía o manía.

Trastornos musculoesqueléticos: estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayor e indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la

Página 454 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recapatación de serotonina, con un mecanismo de este riesgo aún desconocido.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica 19.10.0.0.N10.

3.1.13.10. CLOPERASTINA CLORHIDRATO

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

Concentración:

Cada 100 mL de suspensión oral contiene: Levocloperastina Fendizoato 0.708 G, Equivalente a Cloperastina Clorhidrato 400 mg.

Cada 100 mL de suspensión oral contiene: Cloperastina Fendizoato 0.354 g, equivalente a Cloperastina Clorhidrato 200mg.

Forma farmacéutica:

Suspensión oral

Indicaciones:

Alivio sintomático de la tos no productiva.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los fármacos antihistamínicos.
- Este medicamento no debe administrarse conjuntamente con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Niños menores de 2 años.

Advertencias y Precauciones:

Embarazo y lactancia.



Debido a sus efectos anticolinérgicos, la administración de cloperastina se debe evaluar en pacientes con aumento de la presión intraocular, hipertrofia de próstata, obstrucción de la vejiga, hipertensión arterial, arritmia cardíaca, miastenia grave, úlcera péptica estenosante u obstrucción intestinal con afectación esofágica, intestinal o vesical.

En caso de pacientes con tos persistente, se recomienda extremar las precauciones en pacientes con tos crónica como la que acompaña a tabaquismo, enfisema pulmonar o asma, ya que al inhibir el reflejo de la tos puede alterar la expectoración y puede aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

Debe evitarse la sobredosificación, pues no aumenta significativamente el efecto terapéutico por encima de las dosis recomendadas, pudiendo en cambio provocar excitación en algunos casos.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metilparabeno sódico (E-218) y propilparabeno sódico (E-216).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se desconoce el potencial efecto de la cloperastina sobre la fertilidad, por lo que se recomienda administrarlo con precaución en caso de planificar un posible embarazo.

Embarazo

Aunque los ensayos en animales no hayan manifestado actividad teratogénica o fetotoxicidad, y puesto que no existe experiencia clínica adecuada, cloperastina no debería usarse durante el embarazo.

Lactancia

Dado que se desconoce si la cloperastina pasa a través de la leche materna, se recomienda no administrarlo durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La cloperastina puede producir somnolencia, por lo que la capacidad de concentración y los reflejos puede estar disminuida. En caso de observar somnolencia a las dosis habituales de cloperastina, abstenerse de conducir vehículos y manejar maquinaria peligrosa.



Dosificación y Grupo Etario:

La posología para ambas concentraciones es la siguiente:

Cloperastina Clorhidrato 200 mg/100 mL:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 ml tres veces al día.

Niños de 7 a 12 años: 5 ml dos veces al día.

Niños de 5 a 6 años: 3 ml dos veces al día.

Niños de 2 a 4 años: 2 ml dos veces al día.

Cloperastina Clorhidrato 400 mg/100 mL:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 ml tres veces al día.

Niños de 7 a 12 años: 2.5 ml dos veces al día.

Niños de 5 a 6 años: 1.5 ml dos veces al día.

Niños de 2 a 4 años: 1 ml dos veces al día.

Personas mayores: Se puede administrar a esta población pero se deben extremar las precauciones.

Modo de administración

Por vía oral. Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche.

Agite bien antes de usar.

Duración del tratamiento: 7 días

La administración del medicamento con alimentos o bebidas no afecta a la eficacia del mismo. Durante el tratamiento no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

Alcohol: Por su carácter antihistamínico, la cloperastina puede incrementar los efectos del alcohol.

Sedantes (hipnóticos, analgésicos opiodes, barbitúricos, benzodiazepinas, antipsicóticos) y, en general, de los fármacos depresores centrales.

Anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, IMAO): Los antihistamínicos producen potenciación de la acción antimuscarínica.

Relajantes musculares (papaverina): Puede potenciar su acción.

Expectorantes y mucolíticos: La inhibición del reflejo de la tos puede dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de secreciones bronquiales.

Reacciones adversas

Las categorías de frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: distonía, temblores y mareos.

Trastornos gastrointestinales

Sequedad de boca (a altas dosis).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacción analifáctica o anafilactoide, urticaria.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Los productos de la referencia se encuentran incluidos en la norma farmacológica 16.1.0.0.N10.



3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. MITOTANO

Radicado : 20181168973

Fecha : 23/08/2018

Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora retirar el producto de la referencia del listado de Medicamento de Vitales No Disponible, ya que este no cuenta con la evaluación farmacológica correspondiente debidamente aprobada.

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 TRAMADOL

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta 01 de 2015 numeral 3.14.40., donde recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo tramadol con el fin de unificar la información de seguridad, en el sentido de indicar que la información que se recomienda aprobar es como aparece a continuación, y no como en el Acta mencionada:

Contraindicaciones:

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

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

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

Insuficiencia hepática grave.

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



Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

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

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

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

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

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

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





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

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

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

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o



alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

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

3.4.2. BEVESPI®AEROSPHERE®

Expediente : 20143824
Radicado : 20181148270
Fecha : 25/07/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No 17 de 2018, numeral 3.1.4.4 en el sentido de:

1. Si la indicación recomendada para aprobación del producto de la referencia sería la solicitada en el radicado 20181076471 del 19/04/2018:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

2. Aclaración de solicitud relacionada con insertos para paciente, IPP e inserto profesional:

Dado que ya no sería procedente en tanto los mismos (Inserto para paciente Fuente: Doc ID-003819636 Versión 1.0 Basado en: CPIL marzo 2018 Inserto profesional Fuente Doc ID-003819613 Versión 1.0 Basado en: basado en: CDS 15 March 2018 (Doc ID-003371512 Versión 3.0) y Información para prescribir Clave 1-2018, Fecha de Preparación de la versión: Abril del 2018) ya que estarían ajustados a la información aprobada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya se pronunció mediante concepto emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.4.2.

3.4.3. MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO

Página 462 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Radicado : 20181168019
Fecha : 22/08/2018
Interesado : Bayer S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2018, numeral 3.3.2 en el sentido de clarificar que el llamado a revisión de oficio a ser emitido tendrá alcance únicamente sobre los GBCAs lineales.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que si bien la información disponible señala que hay mayor acumulación con los preparados de gadolinio de tipo lineal con respecto a las formas macrocíclicas, se deben mantener las precauciones y advertencias descritas en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.2.:

Precauciones y advertencias: Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos principalmente en cerebro. Aunque a la fecha se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos depósitos a nivel cerebral, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Cuando sea posible, minimice los estudios repetitivos de imágenes con MCBG.

3.4.4. ETRAVIRINA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara concepto emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.5., en el sentido de corregir la condición de venta, siendo la siguiente y no como aparece en el acta de la referencia:

Condición de Venta: Con Fórmula Facultativa

3.4.5. PROZAC ® 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 29593
Radicado : 2017132008 / 20181086810

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6., en el sentido de indicar que el el inserto versión CDS26NOV2015PTC

Página 463 de 464

Acta No. 26 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





v3.0 (30Apr18) y la información para prescribir versión CDS26NOV2015PTC v3.0 (30Apr18) son los que se recomiendan aprobar y no como aparece en el Acta mencionada.

Siendo las 16:00 del día 17 de Septiembre de 2018, 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

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM