



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 12 DE 2021

**SESIÓN ORDINARIA DEL 25, 26 Y 27 DE MAYO DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 3 DE JUNIO DE 2021**

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora
Liseth Wilches Buitrago

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
Acta No. 10 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 YODORA POVO MEDICINAL, ACIDO BÓRICO 5%

Expediente : 20197999
Radicado : 20211034021
Fecha : 25/02/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A

Composición: Cada 100mg de polvo contiene ácido bórico 5g

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones
Antiséptico y Bactericida.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias
Solo para uso externo. En caso de ingestión, se debe buscar atención médica inmediata. No se debe aplicar sobre la piel irritada o descamada. No utilizar sobre heridas. Evitar el contacto con los ojos. No debe usarse en niños menores de 3 años.

Reacciones adversas
Los principales síntomas de la ingestión intencional de Ácido Bórico son vómito, diarrea, dolor abdominal, rash eritematoso que involucra piel y membranas mucosas, seguido de una descamación y estimulación o depresión del SNC. Puede presentar convulsiones e hiperreflexia.
Puede haber daño tubular renal. Puede alterar la función hepática e incluso manifestarse ictericia. La muerte, resultante del colapso circulatorio y shock puede ocurrir después de algunos días de la intoxicación.
Las muertes ocurren mas frecuentemente en niños pequeños después de ingestión accidental de soluciones de Ácido Bórico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con el ácido bórico.

Vía de administración: Tópica externa

Dosificación y grupo etario

Aplicar directamente sobre los pies una vez al día.

Condición de venta

Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211034021

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

Composición: Cada 100mg de polvo contiene ácido bórico 5g

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Antiséptico y Bactericida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones:

Solo para uso externo. En caso de ingestión, se debe buscar atención médica inmediata. No se debe aplicar sobre la piel irritada o descamada. No utilizar sobre heridas. Evitar el contacto con los ojos. No debe usarse en niños menores de 3 años.

Reacciones adversas

Los principales síntomas de la ingestión intencional de Ácido Bórico son vómito, diarrea, dolor abdominal, rash eritematoso que involucra piel y membranas mucosas, seguido de una descamación y estimulación o depresión del SNC. Puede presentar convulsiones e hiperreflexia.

Puede haber daño tubular renal. Puede alterar la función hepática e incluso manifestarse ictericia. La muerte, resultante del colapso circulatorio y shock puede ocurrir después de algunos días de la intoxicación.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Las muertes ocurren mas frecuentemente en niños pequeños después de ingestión accidental de soluciones de Ácido Bórico.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con el ácido bórico.

Vía de administración: Tópica externa

Dosificación y grupo etario:

Aplicar directamente sobre los pies una vez al día.

Condicion de venta: Venta libre

Norma farmacológica 13.1.6.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211034021.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1. ACETATO DE NORETINDRONA 1 mg + ETINILESTRADIOL 20 mcg

Expediente: 20151670

Radicado: 20181195046 / 20191041909 / 20201056486 / 20201056482 / 20201211433

Fecha: 12/11/2020

Interesado: Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 1 mg de Acetato de Noretindrona + 20 mcg de Etinilestradiol + 75 mg de Fumarato Ferroso

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Anticonceptivo oral

Contraindicaciones

Está contraindicado en mujeres que se sepa que tienen las siguientes condiciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





-Un alto riesgo de enfermedades trombóticas arteriales o venosas. Los ejemplos incluyen mujeres que son conocidas por:

- Fumar, si tienen más de 35 años.
- Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado.
- Tiene hipercoagulopatías heredadas o adquiridas.
- Tiene enfermedad cerebrovascular.
- Tiene enfermedad arterial coronaria.
- Tiene enfermedades del corazón trombogénicas valvulares o trombogénicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con valvulopatía o fibrilación auricular).

Precauciones y Advertencias

Trastornos trombóticos y otros problemas vasculares Suspenda su uso:

Si ocurre un evento trombótico arterial o evento tromboembólico venoso (TEV).

Si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas.

Evalúe la trombosis venosa de la retina inmediatamente.

Si es posible, suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de TEV y durante la siguiente inmovilización prolongada. Comience Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de TEV posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

El uso de ACO aumenta el riesgo de TEV. Sin embargo, el embarazo aumenta el riesgo de TEV tanto o más que el uso de ACO. El riesgo de TEV en mujeres que usan ACO es de 3 a 9 casos por 10,000 años- mujer. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de un ACO y al reiniciar la anticoncepción oral después de un descanso de 4 semanas o más. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los ACO desaparece gradualmente después de suspender el uso de ACO.

El uso de ACO también aumenta el riesgo de trombosis arteriales, como apoplejías e infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos. Se ha demostrado que los ACO aumentan los riesgos relativos y atribuibles de los eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos).

Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres mayores de 35 años que fuman.

Use los ACO con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Enfermedad hepática

Alteración de la función hepática:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No use Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral aguda o cirrosis hepática grave (descompensada). Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de ACO hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido la causalidad de los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si desarrolla ictericia.

Tumores del hígado

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con tumores hepáticos benignos y malignos. Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de ACO. Una estimación del riesgo atribuible es de 3,3 casos por cada 100.000 usuarios de ACO. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en usuarios de ACO a largo plazo (> 8 años). Sin embargo, el riesgo de cánceres de hígado en los usuarios de AOC es menos de un caso por cada millón de usuarios.

Riesgo de elevación de la enzima hepática con tratamiento concomitante de hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen combinado de Hepatitis C que contiene ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN), incluyendo algunos casos mayores de 20 veces el LSN, fueron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg antes de comenzar la terapia con el régimen de combinación de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de completar el tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos contra la Hepatitis C.

Presión arterial alta

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular. Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la presión arterial aumenta significativamente. Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en mujeres que toman ACO, y este aumento es más probable en mujeres mayores con una duración de uso prolongada. La incidencia de hipertensión aumenta con concentraciones crecientes de progestina.

Enfermedad de la vesícula biliar

Los estudios sugieren un pequeño aumento del riesgo relativo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre los usuarios de ACO. El uso de ACO puede empeorar la enfermedad de la vesícula biliar existente. Un historial de colestasis relacionada con ACO predice un aumento del riesgo con el posterior uso de ACO. Las mujeres con antecedentes



de colestasis relacionada con el embarazo pueden estar en mayor riesgo de colestasis relacionada con ACO.

Carbohidratos y efectos metabólicos de lípidos

Controle cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas que toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg. Los ACO pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Considere un método anticonceptivo alternativo para mujeres con dislipidemias no controladas. Una pequeña proporción de mujeres tendrá cambios adversos de lípidos mientras toman ACO.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de las mismas, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan ACO.

Cefalea

Si una mujer que toma Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg desarrolla nuevas cefaleas que son recurrentes, persistentes o graves, evalúe la causa y descontinúe Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si está indicado.

Considerar la interrupción de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el caso de aumento de la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de ACO (que puede ser prodrómica de un evento cerebrovascular).

Irregularidades sangrantes y amenorrea Sangrado y manchas no programadas:

A veces, en pacientes con ACO, se producen hemorragias y manchas no programadas (intracíclicas), especialmente durante los primeros tres meses de uso. Si el sangrado persiste u ocurre después de ciclos previamente regulares, verifique si hay causas tales como embarazo o malignidad. Si se excluyen la patología y el embarazo, las irregularidades hemorrágicas pueden resolverse con el tiempo o con un cambio en un producto anticonceptivo diferente.

Amenorrea y Oligomenorrea

Las mujeres que usan Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas. Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la interrupción de los AOC, especialmente cuando tal condición era preexistente.

Si el sangrado programado (extracción) no ocurre, considere la posibilidad de un embarazo. Si el paciente no cumplió con el programa de dosificación prescrito (omitó una o más tabletas activas o comenzó a tomarlas un día después de lo que debería), considere la posibilidad de embarazo en el momento del primer período omitido y tome las medidas de diagnóstico adecuadas. Si el paciente se ha adherido al régimen prescrito y falta dos períodos consecutivos, descarte el embarazo.

Uso antes o durante el embarazo temprano

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades, cuando los anticonceptivos orales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano. Suspender el uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si se confirma el embarazo.

La administración de ACO para inducir hemorragia por privación no se debe utilizar como prueba para el embarazo.

Depresión

Observe cuidadosamente a las mujeres con antecedentes de depresión y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la depresión vuelve a ser grave.

Carcinoma de la mama y el cuello uterino

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de seno porque el cáncer de mama es hormonalmente sensible. Existe evidencia sustancial de que los ACO no aumentan la incidencia de cáncer de mama. Aunque algunos estudios anteriores han sugerido que los ACO pueden aumentar la incidencia de cáncer de mama, estudios más recientes no han confirmado tales hallazgos. Algunos estudios sugieren que los ACO están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer cervical o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia sobre hasta qué punto estos hallazgos pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Efecto en la unión de globulinas:

El componente estrogénico de los ACO puede aumentar las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y globulina fijadora de cortisol. Puede ser necesario aumentar la dosis de reemplazo de hormona tiroidea o cortisol.

Monitoreo:

Una mujer que está tomando ACO debe tener una visita anual con su proveedor de atención médica para un control de la presión arterial y para otros cuidados de la salud indicados.

Angioedema hereditario:

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Cloasma:

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunmente reportadas por los usuarios de COC son:

- Sangrado uterino irregular
- Náusea
- Sensibilidad mamaria
- Cefalea.

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Los datos presentados en esta sección provienen de un ensayo clínico realizado con un régimen de 24 días de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg es bioequivalente a estos comprimidos de acetato De noretindrona / etinilestradiol.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de todos los sujetos) : las reacciones adversas más comunes informadas por al menos 2% de las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona / etinilestradiol fueron las siguientes, en orden decreciente de incidencia: cefalea (6.3%) , candidiasis vaginal (6.1%), náuseas (4.6%), cólicos menstruales (4.4%), sensibilidad mamaria (3.4%), vaginitis bacteriana (3.1%), frotis cervical anormal (3.1%), acné (2.7%), oscilaciones en el estado de ánimo (2.2%) y ganancia de peso (2.0%).

Reacciones adversas que conducen a suspender el estudio: Entre las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona/etinilestradiol, 46 mujeres (6,2%) se retiraron debido a un evento adverso. Los eventos adversos que ocurrieron en 3 o más sujetos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron, en orden decreciente: sangrado anormal o irregular (1.3%), náuseas (0.8%), cólicos menstruales (0.5%) y aumento de la presión arterial (0.4%).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de un régimen de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o evaluar una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos vasculares: trombosis / embolia (arteria coronaria, pulmonar, cerebral, vena profunda).
- Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, colecistitis, adenoma hepático, hemangioma de hígado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema inmunitario: reacción de hipersensibilidad.
 - Trastornos cutáneos y subcutáneos: alopecia, erupción cutánea (generalizada y alérgica), prurito decoloración de la piel.
 - Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal.
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia.
 - Trastornos oculares: visión borrosa, discapacidad visual, adelgazamiento de la córnea, cambio en la curvatura corneal (abrupta).
 - Infecciones e infestaciones: infección por hongos, infección vaginal.
 - Investigaciones: cambio de peso o apetito (aumento o disminución), fatiga, malestar, edema periférico, aumento de la presión arterial.
 - Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos, migraña, pérdida del conocimiento.
 - Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, depresión, insomnio, ansiedad, ideación suicida, ataque de pánico, cambios en la libido.
 - Trastornos renales y urinarios: síndrome similar a la cistitis.
 - Sistema reproductivo y trastornos mamarios: cambios en los senos (sensibilidad, dolor, agrandamiento y secreción), síndrome premenstrual, dismenorrea.
- Cardiovascular: dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia, infarto de miocardio.

Interacciones

Consulte la etiqueta del medicamento usado simultáneamente para obtener más información sobre las interacciones con los ACO o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otras drogas en anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los ACO: Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, incluido el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden disminuir la efectividad de los ACO o aumentar el sangrado intermenstrual. Algunos medicamentos o productos herbales que pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales incluyen fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentán, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato y productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden provocar hemorragia intercurrente y / o falla anticonceptiva. Aconseje a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo alternativo o un método de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos con ACO y que continúen con la anticoncepción de respaldo durante 28 días después de discontinuar el inductor de la enzima para garantizar la confiabilidad anticonceptiva.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de ACO: la administración conjunta de atorvastatina y ciertos AOC que contienen etinilestradiol aumentan los valores de AUC para el etinilestradiol en aproximadamente un 20%. El ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, posiblemente por inhibición de la conjugación. Los inhibidores de CYP3A4

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



como itraconazol o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones de la hormona en plasma.

Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / virus de la hepatitis C (VHC) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progestina en algunos casos de administración conjunta con VIH / Inhibidores de la proteasa HCV o con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Antibióticos: ha habido informes de embarazo mientras se toman anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios clínicos farmacocinéticos no han demostrado efectos consistentes de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados en otras drogas: Los ACO que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otros compuestos. Se ha demostrado que los ACO disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de dosis de lamotrigina.

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea porque la concentración sérica de globulina fijadora de tiroides aumenta con el uso de ACO.

Uso concomitante con la terapia combinada de VHC: elevación de la enzima hepática
No coadministre Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg con combinaciones de medicamentos contra el VHC que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa y proteínas de unión.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Para lograr la máxima efectividad anticonceptiva, Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse exactamente como se indica. Indique a los pacientes que tomen una cápsula por vía oral a la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tomarse en el orden indicado en el blíster. Las cápsulas no se deben omitir ni tomar a intervalos que excedan las 24 horas. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede administrarse independientemente de las comidas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cómo comenzar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg

Indique a la paciente que comience a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el primer día de su período menstrual (día 1 de inicio) o el primer domingo después del inicio de su período menstrual (domingo de inicio).

Día 1 de inicio

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, indique a la

paciente que tome una cápsula rosada diariamente, comenzando el primer día (1) de su ciclo menstrual (el primer día de la menstruación es el primer día). Debe tomar una cápsula rosada diariamente durante 24 días

consecutivos, seguida de una cápsula de color granate

al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días si comienza a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg un día que no sea el primer día de su ciclo menstrual. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

Sunday Start

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, solicite a la paciente que tome una cápsula rosa todos los días, comenzando el primer domingo después del comienzo de su período menstrual. Deberá tomar una cápsula de cápsulas rosa diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no debe considerarse efectivo como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de administración del producto. Indique al paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

La paciente debe comenzar su próximo y todos los regímenes subsecuentes de 28 días de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el mismo día de la semana en que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo programa. Debería comenzar a tomar sus cápsulas rosadas al día siguiente después de la ingestión de la última cápsula de color granate, independientemente de si se ha producido o no un período menstrual. Cada vez que se inicia un ciclo posterior de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del día posterior a la administración de la última cápsula marrón, la paciente debe usar otro método anticonceptivo hasta que haya tomado una cápsula rosada por día durante 7 días consecutivos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para las mujeres posparto que no amamantan o después de un aborto en el segundo trimestre, inicie Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto debido al mayor riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del parto y aún no ha tenido un período, evalúe un posible embarazo e indíquele que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg durante 7 días consecutivos.

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede iniciarse inmediatamente después de un aborto o aborto espontáneo en el primer trimestre; si el paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg inmediatamente, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de otro método hormonal de anticoncepción

Si el paciente está cambiando de un método hormonal combinado como:

- Otra píldora
- Anillo vaginal
- Parche

Indíquele que tome la primera cápsula rosa el día en que habría tomado su próxima píldora de ACO. No debe continuar tomando la tableta de su paquete anticonceptivo anterior, y no debe omitir ningún día entre los paquetes. Si no tiene una hemorragia por privación, descarte el embarazo antes de comenzar con Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

Si anteriormente utilizó un anillo vaginal o un parche transdérmico, debería comenzar a usar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el día en que reanudó el producto anterior.

Si el paciente está cambiando de un método solo de progestina como:

- Píldora de progestágeno solo
- Implante
- Sistema intrauterino
- inyección

Ella puede cambiar cualquier día de una píldora solo de progestina; dígame que tome la primera cápsula rosada el día en que habría tomado su siguiente píldora de progestina sola. Ella debe usar un método anticonceptivo no hormonal durante 7 días consecutivos.

Si se cambia de un implante o una inyección, inicie la primera cápsula rosada el día en que venía su próxima inyección o el día de la extracción del implante.

Si se cambia de un DIU, según el momento de la extracción, puede ser necesaria una anticoncepción de respaldo.

Asesoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si el paciente vomita o tiene diarrea (entre 3 y 4 horas después de tomar una cápsula rosada), debe seguir las instrucciones de la sección " Qué hacer si olvidó las cápsulas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el recurso de reposición interpuesto por Procaps S.A.frente a la Resolución No. 2020037921 de noviembre 05 de 2020, en el sentido de modificar el artículo primero con respecto a la información farmacológica en el sentido de los estudios clínicos adicionales que sustenten la relevancia clínica de la presencia de fumarato ferroso en la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

3.1.4.2 MUVITONE NF

Expediente : 20199376
Radicado : 20211051502
Fecha : 17/03/2021
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición: Polvo para solución oral contiene Polietilenglicol 3350 140 g; cloruro de potasio 2,2 g; ascorbato de sodio 48,11 g; cloruro de sodio 5,2 g; sulfato de sodio 9 g; ácido ascórbico 7,54 g.

Forma farmacéutica: Polvo para solución oral

Indicaciones

Muviton NF está indicado en adultos para el vaciamiento intestinal antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.

Contraindicaciones

No utilizar en pacientes que padezcan, o se sospeche que padezcan:

- Hipersensibilidad a los principios activos
- Perforación u obstrucción gastrointestinal.
- Íleo.
- Trastornos del vaciado gástrico (p. ej., gastroparesis, retención gástrica, etc.).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Fenilcetonuria (debido a la presencia de aspartamo) • Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (debido a la presencia de ascorbato)
- Megacolon tóxico

Precauciones y Advertencias

El contenido líquido de una vez reconstituido con agua no sustituye el consumo normal de líquidos y se debe mantener una ingesta de líquidos adecuada. Al igual que con otros productos que contienen PEG, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

MUVITON NF se debe administrar con precaución a los pacientes frágiles o debilitados. MUVITON NF también debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo nauseoso con posibilidad de regurgitación o aspiración, o nivel de consciencia disminuido. Se debe hacer un seguimiento riguroso de estos pacientes durante la administración, especialmente si esta es por vía nasogástrica.
- Insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia cardíaca (NYHA grado III o IV).
- Riesgo de arritmia, por ejemplo, pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares, con enfermedades tiroideas o desequilibrio electrolítico.
- Deshidratación.
- Enfermedad intestinal inflamatoria aguda y grave. En pacientes frágiles y debilitados, pacientes con mala salud, con insuficiencia renal clínicamente significativa, arritmia y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización, antes y después el tratamiento, de un análisis de los electrolitos, pruebas de función renal y ECG, según sea procedente. Si se sospecha de deshidratación, esta debe corregirse antes del uso de MUVITON NF. En ocasiones raras, se han notificado casos de arritmias graves incluyendo fibrilación atrial, asociadas al uso de laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estas ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes y desequilibrios electrolíticos. Si los pacientes presentan síntomas indicativos de arritmia o alteraciones electrolíticas durante o tras el tratamiento (p. ej., edema, disnea, aumento de la fatiga, insuficiencia cardíaca), se deben medir los electrolitos plasmáticos, monitorizar el ECG y tratar de forma apropiada cualquier anomalía. Si los pacientes padecen edema severo, distensión abdominal o dolor abdominal, se debe ralentizar la administración o suspender temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan. Este medicamento contiene 458,5 mmol (10,5 g) de sodio por tratamiento completo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Solo se absorbe una proporción del sodio; Este medicamento contiene 29,4 mmol (1,1 g) de potasio por tratamiento, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Reacciones adversas

Al igual que con otros productos que contienen PEG, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

Es posible que los medicamentos administrados por vía oral (p. ej., la píldora anticonceptiva oral) una hora después del inicio de lavado del colon con xxxx sean eliminados del tubo digestivo sin haber sido absorbidos. El efecto terapéutico de medicamentos con estrecho margen terapéutico o vida media corta puede verse particularmente afectado

Poblaciones especiales: N.A

Vía de administración

Vía oral

Dosificación y grupo etario

El tratamiento consiste en dos dosis separadas y distintas de 500 ml de MUVITON NF
Este tratamiento se puede tomar en dosis divididas tal y como se describe a continuación:

Administración dividida en dos días

La dosis 1 se toma por la tarde, el día antes de la intervención clínica (aproximadamente a las 18:00 h), y la dosis 2 se toma por la mañana temprano, el mismo día de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 h) o

Administración solo por la mañana

La dosis 1 y la dosis 2 se toman por la mañana el día de la intervención clínica (la dosis 1 a las 5:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora o

Administración el día antes

La dosis 1 y la dosis 2 se toman por la tarde el día antes de la intervención clínica (la dosis 1 a las 18:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora.

Su médico le indicará qué pauta de administración debe seguir. NO añadir ningún otro ingrediente a las dosis.

Cómo preparar la dosis 1 de MUVITON NF

1. Abrir la caja y sacar el sobre de la dosis 1.
2. Vaciar el contenido de la dosis 1 en un recipiente graduado con capacidad para 500 ml de líquido.
3. Añadir agua hasta alcanzar los 500 ml y remover hasta que se haya disuelto todo el polvo. Este paso puede llevarle hasta 8 minutos aproximadamente.

Cómo beber la dosis 1 de MUVITON NF

1. Beber la solución de 500 ml con la dosis 1 de a lo largo de 30 minutos. Intentar beber un vaso cada 10 a 15 minutos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. Beber 500 ml adicionales de líquido claro a lo largo de otros 30 minutos. Puede beber agua, caldo, caldo filtrado o jugo de fruta claro (sin pulpa), infusiones, té negro o café (sin leche).

Cómo preparar la dosis 2 de MUVITON NF

1. Cuando esté listo para tomar la dosis 2, debe vaciar el contenido de los sobres A y B de la dosis 2 en un recipiente graduado con capacidad para 500 ml de líquido.
2. Añadir agua hasta alcanzar los 500 ml y remover hasta que se haya disuelto todo el polvo. Este paso puede llevarle hasta 8 minutos aproximadamente.

Cómo beber la dosis 2 de MUVITON NF

1. Basándose en la pauta de administración recomendada, debe preparar los 500 ml de solución con la dosis 2 de MUVITON NF y beberla a lo largo de 30 minutos.
2. Beber 500 ml adicionales de líquido claro a lo largo de otros 30 minutos.

Se pueden beber líquidos claros adicionales antes, durante y después de tomar MUVITON NF, pero hay que dejar de beberlos 2 horas antes de la intervención clínica. El consumo de líquidos claros ayuda a prevenir la pérdida de líquidos (deshidratación).

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 sin fines de obtención de registro sanitario.

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

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

Composición: Polvo para solución oral contiene Polietilenglicol 3350 140 g; cloruro de potasio 2,2 g; ascorbato de sodio 48,11 g; cloruro de sodio 5,2 g; sulfato de sodio 9 g; ácido ascórbico 7,54 g.

Forma farmacéutica: Polvo para solución oral

Indicaciones:

Muviton NF está indicado en adultos para el vaciamiento intestinal antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.



Contraindicaciones:

No utilizar en pacientes que padezcan, o se sospeche que padezcan:

- Hipersensibilidad a los principios activos
- Perforación u obstrucción gastrointestinal.
- Íleo.
- Trastornos del vaciado gástrico (p. ej., gastroparesis, retención gástrica, etc.).
- Fenilcetonuria (debido a la presencia de aspartamo) • Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (debido a la presencia de ascorbato)
- Megacolon tóxico

Advertencias y precauciones:

El contenido líquido de una vez reconstituido con agua no sustituye el consumo normal de líquidos y se debe mantener una ingesta de líquidos adecuada. Al igual que con otros productos que contienen PEG, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

MUVITON NF se debe administrar con precaución a los pacientes frágiles o debilitados. MUVITON NF también debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo nauseoso con posibilidad de regurgitación o aspiración, o nivel de consciencia disminuido. Se debe hacer un seguimiento riguroso de estos pacientes durante la administración, especialmente si esta es por vía nasogástrica.
- Insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia cardíaca (NYHA grado III o IV).
- Riesgo de arritmia, por ejemplo, pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares, con enfermedades tiroideas o desequilibrio electrolítico.
- Deshidratación.
- Enfermedad intestinal inflamatoria aguda y grave. En pacientes frágiles y debilitados, pacientes con mala salud, con insuficiencia renal clínicamente significativa, arritmia y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización, antes y después el tratamiento, de un análisis de los electrolitos, pruebas de función renal y ECG, según sea procedente. Si se sospecha de deshidratación, esta debe corregirse antes del uso de MUVITON NF. En ocasiones raras, se han notificado casos de arritmias graves incluyendo fibrilación atrial, asociadas al uso de laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estas ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes y desequilibrios electrolíticos. Si los pacientes presentan síntomas indicativos de arritmia o alteraciones electrolíticas durante o tras el tratamiento (p. ej., edema, disnea, aumento de la fatiga, insuficiencia cardíaca), se deben medir los electrolitos plasmáticos, monitorizar el ECG y tratar de forma apropiada cualquier anomalía. Si los pacientes padecen edema severo, distensión abdominal o dolor abdominal, se debe ralentizar la administración o suspender temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan. Este medicamento contiene 458,5 mmol (10,5 g) de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sodio por tratamiento completo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Solo se absorbe una proporción del sodio; Este medicamento contiene 29,4 mmol (1,1 g) de potasio por tratamiento, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Reacciones adversas:

Al igual que con otros productos que contienen PEG, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia

Interacciones:

Es posible que los medicamentos administrados por vía oral (p. ej., la píldora anticonceptiva oral) una hora después del inicio de lavado del colon con xxxx sean eliminados del tubo digestivo sin haber sido absorbidos. El efecto terapéutico de medicamentos con estrecho margen terapéutico o vida media corta puede verse particularmente afectado

Poblaciones especiales: N.A

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento consiste en dos dosis separadas y distintas de 500 ml de MUVITON NF Este tratamiento se puede tomar en dosis divididas tal y como se describe a continuación:

Administración dividida en dos días

La dosis 1 se toma por la tarde, el día antes de la intervención clínica (aproximadamente a las 18:00 h), y la dosis 2 se toma por la mañana temprano, el mismo día de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 h) o

Administración solo por la mañana

La dosis 1 y la dosis 2 se toman por la mañana el día de la intervención clínica (la dosis 1 a las 5:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora o

Administración el día antes

La dosis 1 y la dosis 2 se toman por la tarde el día antes de la intervención clínica (la dosis 1 a las 18:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora.

Su médico le indicará qué pauta de administración debe seguir. NO añadir ningún otro ingrediente a las dosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cómo preparar la dosis 1 de MUVITON NF

1. Abrir la caja y sacar el sobre de la dosis 1.
2. Vaciar el contenido de la dosis 1 en un recipiente graduado con capacidad para 500 ml de líquido.
3. Añadir agua hasta alcanzar los 500 ml y remover hasta que se haya disuelto todo el polvo. Este paso puede llevarle hasta 8 minutos aproximadamente.

Cómo beber la dosis 1 de MUVITON NF

1. Beber la solución de 500 ml con la dosis 1 de a lo largo de 30 minutos. Intentar beber un vaso cada 10 a 15 minutos.
2. Beber 500 ml adicionales de líquido claro a lo largo de otros 30 minutos. Puede beber agua, caldo, caldo filtrado o jugo de fruta claro (sin pulpa), infusiones, té negro o café (sin leche).

Cómo preparar la dosis 2 de MUVITON NF

1. Cuando esté listo para tomar la dosis 2, debe vaciar el contenido de los sobres A y B de la dosis 2 en un recipiente graduado con capacidad para 500 ml de líquido.
2. Añadir agua hasta alcanzar los 500 ml y remover hasta que se haya disuelto todo el polvo. Este paso puede llevarle hasta 8 minutos aproximadamente.

Cómo beber la dosis 2 de MUVITON NF

1. Basándose en la pauta de administración recomendada, debe preparar los 500 ml de solución con la dosis 2 de MUVITON NF y beberla a lo largo de 30 minutos.
2. Beber 500 ml adicionales de líquido claro a lo largo de otros 30 minutos.

Se pueden beber líquidos claros adicionales antes, durante y después de tomar MUVITON NF, pero hay que dejar de beberlos 2 horas antes de la intervención clínica. El consumo de líquidos claros ayuda a prevenir la pérdida de líquidos (deshidratación).

Condicion de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.11.0.N10

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

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.5.1 KOMENCY® ESCITALOPRAM 15 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20193641
Radicado : 20201227766
Fecha : 02/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15mg de Escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones

Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída.
Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia.
Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO).

Ansiedad paradójica.

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía.

Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes.

Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento.

La administración concomitante con remedios herbales que contengan *hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

Precauciones y advertencias

Empeoramiento clínico/riesgo de suicidio:

vigile el empeoramiento clínico, la suicidalidad y el cambio inusual del comportamiento durante los primeros meses del tratamiento o cuando se cambie la dosis.

Síndrome serotoninérgico o reacciones semejantes al síndrome neuroléptico maligno (SNM): manéjese con discontinuación inmediata y continúe vigilando.

Descontinuación del tratamiento del escitalopram:

Se recomienda una reducción gradual en lugar del cese abrupto cuando sea posible.

Convulsiones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Prescribese con cuidado a pacientes con historia de convulsiones.

Activación de la manía/hipomanía: utilícese con cautela en pacientes con historia de manía.

Hiponatremia: puede ocurrir en asociación con SIAHD.

Sangrado anormal:

Utilícese con precaución con el empleo concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, warfarina y otros fármacos que afectan la coagulación.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor:

Opere maquinarias con precaución.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

Utilícese con precaución en pacientes con enfermedades o afecciones que producen respuestas alteradas del metabolismo o hemodinámicas.

Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y torsade de pointes.

Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes.

La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Posible interacción con cocaína.

- Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína.

- Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. - se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y generalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas que se sabe que están relacionadas con los ISRS y que se han notificado para escitalopram tanto en estudios clínicos controlados con placebo como en

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



informes de acontecimientos espontáneos después de la comercialización del medicamento, se enumeran a continuación, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se tomaron de estudios clínicos; no se corrigen con placebo. Las frecuencias se definieron como: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar con los datos actuales).

	Muy común	Común	No común	Raro:	Desconocido
Trastornos de la sangre linfática					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito, aumento del apetito, aumento de peso	Pérdida de peso		Hiponatremia, anorexia ¹
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, disminución de la libido, anorgasmia femenina	Bruxismo, agitación, irritabilidad, ataques de pánico, estado de confusión.	Agresividad de despersonalización, alucinaciones	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesias, temblores.	Cambios en el gusto y el sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones, agitación psicomotora / acatisia ¹
Trastornos de la vista			Midriasis, trastornos visuales		
Trastornos auditivos			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado en el ECG, arritmia ventricular incluyendo Torsades des Pointes
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Sinusitis, bostezo	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Sangrado gastrointestinal (incluye hemorragia directa)		

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, cambios en las pruebas de función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Aumento de la sudoración	Urticaria, alopecia, eritema (erupción), picazón		Equimosis, angioedemas
Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos		Artralgia, mialgia			
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación e impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		

1 Estos eventos se han informado para la clase terapéutica de ISRS.

2 Se notificaron casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento.

Extensión del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, que incluye Torsades de Pointes, durante el período de comercialización, predominantemente en pacientes del sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación del intervalo QT preexistente causada por otras enfermedades cardíacas

Efectos de Clase

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años o más, muestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ADT (antidepresivo tricíclico). Se desconoce el mecanismo que conduce a este riesgo.

Síntomas de interrupción observados cuando se suspende el tratamiento

Es común que la interrupción de ISRS / IRSN (particularmente cuando sea abrupta) cause síntomas de interrupción. Mareos, cambios sensoriales (incluye parestesia y sensación de descargas eléctricas), cambios de sueño (incluye insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores, confusión, sudoración profusa, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, la irritabilidad y los cambios visuales son las reacciones relatadas con mayor frecuencia.

Generalmente, estos eventos son de intensidad leve a moderada y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y / o prolongados. Cuando el tratamiento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con escitalopram ya no sea necesario, se recomienda interrumpirlo gradualmente, con reducción progresiva de la dosis.

Notificación de sospecha de evento adverso

Es importante la notificación de sospechas de eventos adversos de medicamentos después de la aprobación. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio / riesgo de la medicación. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de eventos adversos a través del Sistema de notificación de vigilancia de la salud, como se describe a continuación

Interacciones

Combinaciones contraindicadas:

Inhibidores irreversibles no selectivos de la mao (monoaminoxidasa)

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que utilizan un isrs combinado con un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivo, y en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con ISRS y han iniciado el tratamiento con IMAO en algunos casos, los pacientes desarrollaron síndrome serotoninérgico.

Escitalopram está contraindicado en combinación con imao irreversibles no selectivos. comience a usar escitalopram 14 días después de suspender el tratamiento con un imao irreversible. inicie el tratamiento con un imao irreversible no selectivo al menos 7 días después de interrumpir el tratamiento con escitalopram.

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con citalopram racémico (40 mg / día por 11 días) provocó un aumento de la asc y la cmax de pimozida, aunque no de forma constante durante todo el estudio. La coadministración de pimozida y citalopram resultó en un aumento significativo en el intervalo qtc de aproximadamente 10 ms. debido a la interacción observada con una dosis baja de pimozida, la administración concomitante de escitalopram y pimozida está contraindicada.

Inhibidor selectivo reversible de MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO-A, como la moclobemida, está contraindicada. Si la combinación se considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y se debe fortalecer el seguimiento clínico.

Inhibidor reversible no selectivo de la mao (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor de la MAO no selectivo reversible y no debe administrarse a pacientes en tratamiento con escitalopram. Si la combinación se considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y bajo seguimiento clínico

Inhibidor selectivo irreversible de MAO-B (selegilina)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se recomienda precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. Se coadministraron con seguridad dosis de selegilina de hasta 10 mg diarios en asociación con escitalopram.

Extensión del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos entre escitalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Sin embargo, no se puede descartar un efecto aditivo entre estos medicamentos y el citalopram. Por tanto, la administración concomitante de citalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos (por ej., Derivados de fenotiazina, pimozida y haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ej., Esparfloxacin, moxifloxacino, Eritromicina, pentamidina y antimaláricos intravenosos, en particular halofantrina), algunos antihistamínicos (astemizol y mizolastina), entre otros, están contraindicados.

COMBINACIONES QUE REQUIEREN PRECAUCIÓN CUANDO SE UTILIZAN:

Medicamentos de acción serotoninérgica

La administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (p. Ej., Tramadol, sumatriptán) puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que reducen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden reducir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución al usar escitalopram y otros medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo [por ejemplo, antidepresivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol].

Litio, Triptófano

Se han notificado casos de aumento de reacciones cuando se administraron ISRS de forma concomitante con litio o triptófano, por lo tanto, el uso concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse bajo orientación médica.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de ISRS y productos a base de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas

Hemorragia

Pueden ocurrir cambios en los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. Los pacientes que usan anticoagulantes orales deben controlar cuidadosamente su coagulación cuando se inicia o se detiene el tratamiento con escitalopram

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar las tendencias hemorrágicas

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que otras drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central, no se recomienda la combinación con alcohol.

Medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante con fármacos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia, ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas

Vía de administración: vía oral

Dosificación y grupo etario

Posología y modo de usar

Instrucciones de uso

Los comprimidos de Komency® 15 mg se administran por vía oral, una vez al día. Los comprimidos de Komency® 15 mg se pueden tomar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Trague los comprimidos con agua, sin masticarlos.

POSOLOGÍA

No se ha demostrado la seguridad de dosis superiores a 20 mg.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg todos los días. Por lo general, se requieren de 2 a 4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de la remisión de los síntomas, se requiere tratamiento por al menos 6 meses para la consolidación de la respuesta.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE PÁNICO CON O SIN AGORAFOBIA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en la primera semana de tratamiento, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día, para evitar la ansiedad paradójica que puede presentarse en estos casos. Aumente la dosis hasta un máximo de 20 mg por día, según la respuesta individual del paciente. La eficacia máxima se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento es de larga duración.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Para el alivio de los síntomas, generalmente se necesitan de 2 a 4 semanas de tratamiento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta individual, puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

El Trastorno de Ansiedad Social es una enfermedad crónica, por lo que se recomienda un tratamiento por un período de 3 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo se evaluó durante 6 meses y puede considerarse para la prevención de recaídas; los beneficios del tratamiento deben volver a evaluarse periódicamente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología bien definida para diagnosticar una enfermedad específica y no debe confundirse con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si la enfermedad interfiere significativamente con las actividades sociales y profesionales.

No hay datos comparativos entre la farmacoterapia y la terapia cognitiva de comportamiento. La farmacoterapia es parte de la estrategia terapéutica global.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

La dosis inicial habitual es de 10 mg / día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

Se recomienda el tratamiento por un período de 03 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento de los respondedores durante un período de 06 meses se puede utilizar para prevenir recaídas y debe considerarse como una opción para algunos pacientes; Los beneficios del tratamiento con Komency® 15 mg deben volver a evaluarse periódicamente.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, disminuya la dosis a 5 mg/día o aumente hasta un máximo de 20 mg/día.

El TOC es una enfermedad crónica y los pacientes deben ser tratados durante un período mínimo que garantice la ausencia de síntomas. La duración del tratamiento debe evaluarse individualmente y puede ser de varios meses o más. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben volver a evaluarse periódicamente.

PACIENTES ANCIANOS (> 65 AÑOS DE EDAD)

Considere la dosis inicial de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

No se ha estudiado la eficacia de escitalopram oxalato en el tratamiento del trastorno de ansiedad social en pacientes de edad avanzada.

NIÑOS Y ADOLESCENTES (< 18 AÑOS)

El Komency® 15 mg no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Este medicamento no se recomienda en niños.

FUNCIÓN RENAL REDUCIDA

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada. Se recomienda cautela en pacientes con función renal gravemente reducida (depuración de creatinina < 30 mL/min.)

FUNCIÓN HEPÁTICA REDUCIDA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente a 10 mg / día. Se recomienda precaución y un cuidado especial en la titulación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave

PACIENTES CON PROBLEMAS DE METABOLIZACIÓN POR CYP2C19

Para pacientes con problemas conocidos de metabolismo por la enzima CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente la dosis a 10 mg / día

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento varía de un individuo a otro, pero por lo general dura al menos 6 meses. Puede ser necesario un tratamiento más prolongado. La enfermedad latente puede persistir durante un largo período de tiempo. Si el tratamiento se interrumpe temprano, los síntomas pueden regresar.

SÍNTOMAS DE DESCONTINUACIÓN

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando interrumpa el tratamiento con Komency® 15 mg, reduzca gradualmente la dosis durante un período de 1 a 2 semanas, para evitar posibles síntomas de interrupción. Si se producen reacciones intolerables después de la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, se puede considerar volver a la dosis prescrita previamente. Luego, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero de manera más gradual.

OLVIDO (OMISIÓN) DE LA DOSIS

La vida media del oxalato de escitalopram es de aproximadamente 30 horas, hecho que, asociado a la obtención de la concentración del estado de equilibrio después del período de 5 vidas medias, permite olvidar ingerir la dosis diaria con el simple supresión de esa dosis, retomando la prescripción habitual al día siguiente.

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 con fines de obtención de registro sanitario

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmaceutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Protección de datos no divulgados
- Inserto Versión 13 allegado mediante radicado 20201227766
- Información para prescribir Versión 13 allegado mediante radicado 20201227766

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

3.1.5.2 QUTENZA®

Expediente: 20178310
Radicado: 20201058922 / 20211017162 / 20211027243
Fecha: 17/02/2021
Interesado: Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Indicaciones

Qutenza® está indicado para el tratamiento de dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento del dolor.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina. En pacientes que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si aparece ardor en ojos, piel o vías respiratorias, la persona afectada se debe apartar de Qutenza®. Los ojos o las mucosas se lavarán o aclararán con agua. Si aparece disnea, se facilitará la asistencia médica adecuada.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial ($< 8,0$ mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza®. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales (por ej.: opioides de acción corta).

Puede que los pacientes que reciben dosis altas de opioides no respondan a opioides orales indicados, cuando se utilizan para el dolor agudo experimentado durante el tratamiento con Qutenza® y/o después de su aplicación. Antes de comenzar el tratamiento con Qutenza®, se revisarán de manera exhaustiva los antecedentes del paciente y se dispondrá una estrategia alternativa para reducir el dolor en aquellos pacientes que se sospeche puedan presentar una elevada tolerancia a los opioides.

Gel limpiador

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ardor, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación. Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior a la observada en el grupo de control y en más de un paciente en los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con neuralgia postherpética (PHN), neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-PN) y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDN), clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos, sistemas y frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sensación de ardor
Poco frecuentes	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, taquicardia, palpitaciones

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en las extremidades, Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación
Frecuentes	Prurito en la zona de aplicación, pápulas en la zona de aplicación, vesículas en la zona de aplicación, edema en la zona de aplicación, hinchazón en la zona de aplicación, sequedad en la zona de aplicación, edema periférico
Poco frecuentes	Urticaria en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, hiperestesia en la zona de aplicación, inflamación en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, hematoma en la zona de aplicación
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Presión arterial elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Quemaduras de segundo grado, exposición accidental (incluidos dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas fueron transitorias, normalmente de intensidad leve a moderada, y se resolvieron espontáneamente. En ensayos controlados, la tasa de abandono debida a reacciones adversas fue del 2 % en los pacientes tratados con Qutenza® y del 0,9 % en los tratados con el producto control.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias en la detección térmica (1°C a 2°C) y en la sensibilidad profunda en el lugar de aplicación de Qutenza® en ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, debido a que se ha demostrado que la absorción sistémica de Qutenza® es escasa y transitoria.

Vía de administración: tópica

Dosificación y Grupo etario

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días; sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron pretratamiento con lidocaína tópica (4%), lidocaína (2,5%)/prilocaína (2,5%) tópica o con 50 mg de tramadol vía oral. Los anestésicos tópicos se debe eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración Sólo para uso cutáneo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento
Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar.

Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada.

Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar calcetines elásticos o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

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. 2020015446 emitido Acta 15 de 2020 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 1.0 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211017162
- Información para prescribir versión 1.0 de marzo de 2020 allegada mediante radicado No. 20211017162

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.5.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Indicaciones:

Qutenza® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones:

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina. En pacientes que notifiquen dolor intenso, se debe retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si aparece ardor en ojos, piel o vías respiratorias, la persona afectada se debe apartar de Qutenza®. Los ojos o las mucosas se lavarán o aclararán con agua. Si aparece disnea, se facilitará la asistencia médica adecuada.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial (< 8,0 mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza®. Se debe prestar especial atención a los

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales (por ej.: opioides de acción corta).

Puede que los pacientes que reciben dosis altas de opioides no respondan a opioides orales indicados, cuando se utilizan para el dolor agudo experimentado durante el tratamiento con Qutenza® y/o después de su aplicación. Antes de comenzar el tratamiento con Qutenza®, se revisarán de manera exhaustiva los antecedentes del paciente y se dispondrá una estrategia alternativa para reducir el dolor en aquellos pacientes que se sospeche puedan presentar una elevada tolerancia a los opioides.

Gel limpiador

El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Exposición involuntaria

La exposición involuntaria a capsaicina puede causar la irritación de ojos, membranas mucosas, el tracto respiratorio y la piel en pacientes y profesionales de la salud. Los profesionales de la salud deben asegurarse de que se apliquen adecuadamente las medidas de protección.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ardor, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior a la observada en el grupo de control y en más de un paciente en los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con neuralgia postherpética (PHN), neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-PN) y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDN), clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos, sistemas y frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sensación de ardor
Poco frecuentes	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en las extremidades, Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación
Frecuentes	Prurito en la zona de aplicación, pápulas en la zona de aplicación, vesículas en la zona de aplicación, edema en la zona de aplicación, hinchazón en la zona de aplicación, sequedad en la zona aplicación, edema periférico
Poco frecuentes	Urticaria en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, hiperestesia en la zona de aplicación, inflamación en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, hematoma en la zona de aplicación
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Presión arterial elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Quemaduras de segundo grado, exposición accidental (incluidos dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas fueron transitorias, normalmente de intensidad leve a moderada, y se resolvieron espontáneamente. En ensayos controlados, la tasa de abandono debida a reacciones adversas fue del 2 % en los pacientes tratados con Qutenza® y del 0,9 % en los tratados con el producto control.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias en la detección térmica (1°C a 2°C) y en la sensibilidad profunda en el lugar de aplicación de Qutenza® en ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, debido a que se ha demostrado que la absorción sistémica de Qutenza® es escasa y transitoria.

Vía de administración: tópica

Dosificación y Grupo etario

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días; sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron pretratamiento con lidocaína tópica (4%), lidocaína (2,5%)/prilocaína (2,5%) tópica o con 50 mg de tramadol vía oral. Los anestésicos tópicos se debe eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración: Sólo para uso cutáneo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar.

Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar calcetines elásticos o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N.80

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el Inserto versión 1.0 de marzo de 2020 y la Información para prescribir versión 1.0 de marzo de 2020, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.1.5.3 AQUADRAN® DEXPANTENOL 5% LUBRICANTE OCULAR

Expediente : 20197615
Radicado : 20211030565
Fecha : 22/02/2021
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición: Cada gramo contiene Dexpantenol 50.0 mg (5%)

Forma farmacéutica: Gel oftálmico

Indicaciones

Aquadran® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de ojo seco, lesiones del epitelio corneal, como tratamiento de apoyo de todo tipo de queratitis, distrofias corneales, quemaduras oculares, prevención y tratamiento del daño por el uso de lentes de contacto

Contraindicaciones

Aquadran® está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula.

Precauciones o advertencias

Aquadran® es para uso exclusivo sobre la superficie ocular NO para INGERIRSE o INYECTARSE en el ojo, o en alguna otra parte del cuerpo.

Se debe suspender su uso y acudir a revisión médica si se presenta empeoramiento de los síntomas, o si los síntomas no mejoran después de tres días de uso, o si se experimenta dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión persistente, o enrojecimiento de los ojos con la aplicación.

Usuarios de lentes de contacto deben retirárselos previo a la aplicación de Aquadran® y esperar mínimo 15 minutos para poder colocárselos nuevamente. La cetrimida, conservador de Aquadran®, puede producir irritación ocular con el uso frecuente (ardor, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño) y dañar el epitelio corneal.

La aplicación de Aquadran® podría acompañarse de visión borrosa, u alguna alteración visual momentánea. Se recomienda no aplicarse el gel oftálmico de Aquadran® mientras se trabaja con maquinaria riesgosa, se conduce, o se realiza alguna actividad de riesgo.

Embarazo y lactancia

Es categoría C en la clasificación de riesgo en el embarazo. Se desconoce la cantidad de dexpantenol que se absorbe en el torrente sanguíneo con su aplicación ocular.

Precauciones en relación con teratogénesis, mutagénesis, carcinogénesis, y posibles alteraciones de la fertilidad.

No existen estudios adecuados que evalúen los efectos de teratogenicidad, carcinogenicidad, y alteraciones en la fertilidad. Se encontró que la sustancia no tiene efecto mutagénico en bacterias y en células de mamíferos.

Reacciones adversas

Trastornos oculares: visión borrosa transitoria, irritación de los ojos, enrojecimiento, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, prurito ocular, conjuntivitis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad (muy raros, menos de cada 10000).

Interacciones

Si es que se usan otros productos oftálmicos, para evitar posibles interacciones, se deben de administrar con una separación mínima de cinco minutos, Aquadran® debe ser el último en aplicarse.

La disminución de los reflejos en ratas ocasionado por 10 mg de clorpromazina por kilogramo de peso fue revertido con 125 mg de pantenol por kilogramo de peso. También, la disminución de los reflejos en ratas, después de convulsiones inducidas con 100 mg de isoniazida por kilogramo de peso, fue revertido con 250 mg/kg/IM de pantenol.

El dexpanthenol prolonga la relajación muscular de la succinilcolina, y no se debe administrar dentro de la hora después de su administración. Incrementa la toxicidad y la parálisis de la D-tubocurarina.

No se recomienda en las primeras 12 horas de haber usado neostigmina, u otros medicamentos parasimpaticomiméticos. Aunque la importancia clínica no se ha establecido, el efecto miótico de los medicamentos anticolinesterasas puede ser potenciado con el dexpanthenol.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación / grupo etario

Aplicar en saco conjuntival inferior de 3-5 veces en ojo a tratar, o con mayor frecuencia durante el día (según prescripción)

Condición de venta: Venta bajo 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 para la obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20211030565

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los estudios clínicos de soporte son insuficientes para establecer un balance beneficio-riesgo favorable del gel oftálmico Dexpanthenol 50.0 mg (5%) en la indicación propuesta: *“Aquadran® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de ojo seco, lesiones del epitelio corneal, como tratamiento de apoyo de todo tipo de queratitis, distrofias corneales, quemaduras oculares, prevención y tratamiento del daño por el uso de*

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



lentes de contacto". Por tanto, solicita al interesado que presente estudios clínicos con adecuado número de pacientes y tiempo de seguimiento que evidencien beneficios clínicos relevantes en las indicaciones solicitadas.

Se aclara al interesado que la solicitud propuesta corresponde a una nueva indicación y forma farmacéutica para dexpanthenol, para lo cual debe surtir el trámite correspondiente según la normativa vigente.

3.1.5.4 STREPSILS INTENSIVE SOLUCION EN SPRAY SABOR A MIEL Y LIMON

Expediente : 20199308
Radicado : 20211050495
Fecha : 16/03/2021
Interesado : RB (HEALTH) COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene Flurbiprofeno 8,75 mg

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones

Strepsils®Intensive es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, que está indicado como auxiliar en el alivio sintomático a corto plazo de la irritación de garganta, como dolor, ardor e inflamación, así como dificultad para deglutir.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a flurbiprofeno o cualquiera de los excipientes en el producto.
- Pacientes que anteriormente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: asma, broncoespasmo, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINES.
- Úlcera péptica / hemorragia activa o recurrente (dos o más episodios diferentes de úlceras comprobadas) y úlcera intestinal.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal, colitis severa, trastornos hemorrágicos o hematopoyéticos relacionados con terapia previa con AINES.
- Insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática severa.

No usar en niños menores de 12 años.

No se use durante el embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías) y excepcionalmente broncoespasmo.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas persisten consulte al médico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es recomendable para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia.

consultar al médico si está embarazada o amamantando.

No lo aplique si ha tenido o tiene una úlcera, perforación o hemorragias estomacales, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o al ácido acetilsalicílico u otros analgésicos, tampoco si está utilizando otros AINE para el dolor o ácido acetilsalicílico con una dosis diaria superior a 75 mg.

Consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino, riesgo de meningitis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y reacciones cutáneas graves.

Reacciones adversas

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a los analgésicos no esteroideos (AINE) como: reacciones alérgicas a la sustancia activa, broncoespasmo, comezón y urticaria.

Interacciones

Interacciones medicamentosas y alimentarias:

Debe evitarse el uso concomitante con otros AINE (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico), anticoagulantes, antiplaquetarios, antihipertensivos, alcohol, glucósidos cardiacos, ciclosporina, corticosteroides, litio, metotrexato, diuréticos, quinolonas, tacrólimus y zidovudina.

Poblaciones especiales

Embarazo, Lactancia: No se use durante el embarazo y lactancia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosis y modo de empleo: Adultos y niños mayores de 12 años: Aplicar 3 atomizaciones en la parte posterior de la garganta y rocíe sobre el área afectada cada 3 a 6 horas. Máximo 5 aplicaciones (15 atomizaciones) en un período de 24 horas. No exceder la dosis recomendada. No inhalar mientras se realizan las aplicaciones. El tratamiento debe administrarse durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas, hasta un máximo de 3 días. Si después de 3 días de tratamiento sus síntomas no mejoran, empeoran o se presentan otros, suspender el medicamento y consulte a su médico. Inicio del alivio a partir de 5 minutos hasta 6 hrs.

Condición de venta: Venta libre

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Composición: Cada dosis contiene Flurbiprofeno 8,75 mg

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Strepsils®Intensive es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, que está indicado como auxiliar en el alivio sintomático a corto plazo de la irritación de garganta, como dolor, ardor e inflamación, así como dificultad para deglutir.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a flurbiprofeno o cualquiera de los excipientes en el producto.
 - Pacientes que anteriormente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: asma, broncoespasmo, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINES.
 - Úlcera péptica / hemorragia activa o recurrente (dos o más episodios diferentes de úlceras comprobadas) y úlcera intestinal.
 - Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal, colitis severa, trastornos hemorrágicos o hematopoyéticos relacionados con terapia previa con AINES.
 - Insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática severa. No usar en niños menores de 12 años.
- No se use durante el embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías) y excepcionalmente broncoespasmo.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas persisten consulte al médico.

No es recomendable para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia. Consultar al médico si está embarazada o amamantando.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No lo aplique si ha tenido o tiene una úlcera, perforación o hemorragias estomacales, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o al ácido acetilsalicílico u otros analgésicos, tampoco si está utilizando otros AINE para el dolor o ácido acetilsalicílico con una dosis diaria superior a 75 mg.

Consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino, riesgo de meningitis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y reacciones cutáneas graves.

Reacciones adversas:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a los analgésicos no esteroideos (AINE) como: reacciones alérgicas a la sustancia activa, broncoespasmo, comezón y urticaria.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y alimentarias:

Debe evitarse el uso concomitante con otros AINE (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico), anticoagulantes, antiplaquetarios, antihipertensivos, alcohol, glucósidos cardíacos, ciclosporina, corticosteroides, litio, metotrexato, diuréticos, quinolonas, tacrólimus y zidovudina.

Poblaciones especiales

Embarazo, Lactancia: No se use durante el embarazo y lactancia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Dosis y modo de empleo: Adultos y niños mayores de 12 años: Aplicar 3 atomizaciones en la parte posterior de la garganta y rocíe sobre el área afectada cada 3 a 6 horas. Máximo 5 aplicaciones (15 atomizaciones) en un período de 24 horas. No exceder la dosis recomendada. No inhalar mientras se realizan las aplicaciones. El tratamiento debe administrarse durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas, hasta un máximo de 3 días. Si después de 3 días de tratamiento sus síntomas no mejoran, empeoran o se presentan otros, suspender el medicamento y consulte a su médico. Inicio del alivio a partir de 5 minutos hasta 6 hrs.

Condición de venta: Venta libre.

Norma farmacológica: 13.2.2.0.N10

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.5.5 DUTABIT PLUS

Expediente : 20162429
Radicado : 20191080611
Intención : 2019002865
Fecha : 11/03/2021
Interesado : AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada cápsula de liberación controlada contiene dutasterida 500 µg + tamsulosina 400 µg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación controlada

Indicaciones

tratamiento y prevención la progresión de la hiperplasia prostática benigna, mediante el alivio de los síntomas, la reducción del tamaño de la próstata, el mejoramiento de la velocidad de flujo urinario y la reducción del riesgo de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.

Contraindicaciones

Mujeres, niños y adolescentes (ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia). Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a la tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), o alguno de los excipientes

Advertencias

El tratamiento de combinación se debe prescribir después de la evaluación cuidadosa del riesgobeneficio debido al posible aumento del riesgo de eventos adversos (incluida la insuficiencia cardíaca) y después de considerar otras opciones de tratamiento, incluyendo las monoterapias.

Precauciones

El tratamiento de combinación se debe prescribir después de la evaluación cuidadosa del riesgobeneficio debido al posible aumento del riesgo de eventos adversos (incluida la insuficiencia cardíaca) y después de considerar otras opciones de tratamiento, incluyendo las monoterapias. Ver inserto

Reacciones adversas

Insuficiencia cardíaca

Mareo

Impotencia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Libido disminuida
Eyaculación, trastorno

Interacciones

La combinación a largo plazo de dutasterida con medicamentos inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasterida.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con medicamentos que pueden producir disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas del adrenoreceptor alfa1, podría causar aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida/tamsulosina no debe utilizarse en combinación

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la Cmax y ABC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la Cmax y ABC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en la depuración (26%) y un aumento en el ABC (44%) de tamsulosina clorhidrato. Se debe tener precaución cuando se administre dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción medicamentosa definitiva entre tamsulosina clorhidrato y warfarina. Los resultados de estudios limitados in vitro e in vivo no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y tamsulosina clorhidrato debe realizarse con precaución.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos (20-59 años) una (1) unidad cada 24 horas

Adultos mayores (mas de 60 años) una (1) unidad cada 24 horas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El 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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.5.6 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 280 MG

Expediente : 20175248
Radicado : 20191257325 / 20201252077 / 20211009207 / 20211029102
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 280 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides

Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Accidentes cerebrovasculares

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mcL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado

3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC- 1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC- 1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron

1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía* ^T	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis* ^T	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia* ^T	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural ^T	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, y trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal	13	0
	Vómitos	11	2

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Dolor musculoesquelético	40	3

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
	Fatiga	44	6
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas.

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc Tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n= 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción	Categoría de
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares* ^T	Frecuente
Insuficiencia cardíaca* ^T	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial* ^T	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática* ^T	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofílica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular ^T	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Accidente cerebrovascular

Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib
El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^b
Neoplasias malignas de célula B	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	- Otros inhibidores potentes del CYP3A - Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib
Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Poblaciones Especiales

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con IMBRUVICA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar IMBRUVICA® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman IMBRUVICA®. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman IMBRUVICA® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con IMBRUVICA® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban IMBRUVICA® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección Información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM o LZM a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de IMBRUVICA® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA®.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja. La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la toxicidad	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015015 emitido mediante Acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211029102
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20211029102

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

3.1.5.7 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 420 MG

Expediente : 20175249
Radicado : 20191257332 / 20201252092 / 20211009138 / 20211029175
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 420 mg de Ibrutinib

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides

Contraindicaciones

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y Advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mCL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado

3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC- 1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC- 1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron

1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis* ^T	4	3
	Cáncer de piel distinto del	6	1
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia* ^T	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural ^T	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Investigaciones	Creatinina sanguínea	11	<1
-----------------	-------------------------	----	----

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, y trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Dolor musculoesquelético	40	3

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas.

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc Tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético	14	5

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n = 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción	Categoría de
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofilica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y AUC_{0-último}) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	- Otros inhibidores potentes del CYP3A - Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Poblaciones Especiales

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con IMBRUVICA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar IMBRUVICA® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman IMBRUVICA®. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman IMBRUVICA® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con IMBRUVICA® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban IMBRUVICA® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección Información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM o LZM a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de IMBRUVICA® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA®.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja. La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la toxicidad	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015017 emitido mediante Acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.3 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211029175
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20211029175

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

3.1.5.8 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 140 MG

Expediente : 20175245
Radicado : 20191257305 / 20201252184 / 20211009066 / 20211029173
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Ibrutinib

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides

Contraindicaciones

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y Advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mCL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC- 1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC- 1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8
	Sinusitis*	10	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis* ^T	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia* ^T	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural ^T	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Investigaciones	Creatinina sanguínea	11	<1
-----------------	-------------------------	----	----

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, y trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Dolor musculoesquelético	40	3

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas.

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc Tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético	14	5

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n= 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción	Categoría de
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofilica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y AUC_{0-último}) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	- Otros inhibidores potentes del CYP3A - Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Poblaciones Especiales

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con IMBRUVICA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar IMBRUVICA® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman IMBRUVICA®. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman IMBRUVICA® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con IMBRUVICA® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban IMBRUVICA® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección Información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM o LZM a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de IMBRUVICA® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA®.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja. La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la toxicidad	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015013 emitido mediante Acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado 20211029173
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20211029173

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

3.1.5.9 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 560 MG

Expediente : 20175246
Radicado : 20191257321 / 20201252229 / 20211009102 / 20211029168
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 560 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides

Contraindicaciones

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y Advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mCL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado

3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC- 1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC- 1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron

1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía* ^T	14	8
	Sinusitis*	10	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis* ^T	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia* ^T	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural ^T	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Investigaciones	Creatinina sanguínea	11	<1
-----------------	-------------------------	----	----

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, y trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes

≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Dolor musculoesquelético	40	3

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas.

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc Tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones	Todos los grados	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético	14	5

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y problemas en el lugar de	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n= 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción	Categoría de
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofilica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y AUC_{0-último}) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	- Otros inhibidores potentes del CYP3A - Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Poblaciones Especiales

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con IMBRUVICA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar IMBRUVICA® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman IMBRUVICA®. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman IMBRUVICA® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con IMBRUVICA® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban IMBRUVICA® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección Información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM o LZM a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de IMBRUVICA® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA®.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja. La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la toxicidad	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015014 emitido mediante Acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.5.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211029168
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20211029168

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

3.1.5.10 PENTHROMAX® METOXIFLURANO 99.9% 3MG SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Expediente : 20197073
Radicado : 20211022616 / 20211039501
Fecha : 03/03/2021
Interesado : Medical Developments International Limited

Composición: Cada mL contiene Metoxiflurano 99.9 %

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:

Dolor debido a traumatismo

Alivio de urgencia del dolor debido a traumatismo y del dolor asociado en pacientes conscientes.

Dolor debido a procedimiento quirúrgico

Alivio del dolor en pacientes conscientes que requieren analgesia debido a un procedimiento quirúrgico.

Contraindicaciones:

Uso como agente anestésico.

Hipersensibilidad a PENTHROMAX® o a cualquier anestésico fluorado.

Predisposición genética conocida a la hipertermia maligna o antecedentes familiares de reacciones medicamentosas graves a anestésicos inhalados.

Insuficiencia renal clínicamente significativa.

Inestabilidad cardiovascular que se manifiesta clínicamente.

Hipoventilación que se manifiesta clínicamente.

Alteraciones del nivel de consciencia.

Advertencias y precauciones:

Nefropatía

El metoxiflurano en dosis elevadas causa nefrotoxicidad trascendente. La nefrotoxicidad también está relacionada con la velocidad metabólica. Los factores que aumentan la velocidad metabólica, como los fármacos que inducen enzimas hepáticas, pueden aumentar el riesgo de toxicidad del metoxiflurano. Esto también ocurre con los subgrupos de personas que tienen variaciones genéticas que las convierten en metabolizadores rápidos.

Se cree que la nefrotoxicidad está asociada con iones de fluoruro inorgánico, un producto de la degradación metabólica. El metoxiflurano altera la capacidad funcional del riñón de una manera relacionada con la dosis. Se debe administrar la dosis efectiva más baja de metoxiflurano, especialmente en ancianos o pacientes que tengan otros factores conocidos de riesgo de nefropatía.

Hepatopatía

El metoxiflurano se metaboliza en el hígado, por lo que el aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática puede causar toxicidad. Se recomienda no administrar metoxiflurano a pacientes que hayan mostrado signos de daño hepático, especialmente después de una anestesia previa con metoxiflurano o halotano.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



PENTHROMAX® debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones hepáticas preexistentes o que tengan riesgo de presentar disfunción hepática (como inductores enzimáticos).

Depresión del sistema cardiovascular/uso en ancianos

Los posibles efectos sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son efectos de clase conocidos del metoxiflurano en dosis elevadas que se utiliza en anestesia y de otros anestésicos. Al parecer estos efectos no son trascendentes cuando se administran dosis analgésicas. No hay ningún patrón particular asociado a la tensión arterial sistólica de los pacientes después de la administración de metoxiflurano como analgésico en todos los grupos de edad.

Sin embargo, dado que el riesgo puede aumentar potencialmente en personas de edad avanzada que tengan hipotensión y bradicardia, se debe tener precaución en los ancianos debido a la posible reducción de la tensión arterial.

Uso repetido y frecuente

Solo para el dolor debido a procedimiento quirúrgico

Los pacientes candidatos a recibir PENTHROMAX® en repetidas ocasiones (por ejemplo, pacientes que requieren de lavado de heridas, debridación de tejidos y cambio de apósitos en su cama), deben ser supervisados con cuidado a fin de garantizar que no se exceda la dosis semanal.

Hidroxitolueno butilado

PENTHROMAX® contiene hidroxitolueno butilado (E321). El hidroxitolueno butilado puede provocar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y las membranas mucosas.

Exposición en el trabajo

Los profesionales sanitarios que están expuestos regularmente a pacientes que usan inhaladores PENTHROMAX®, deben estar al tanto de cualquier directriz pertinente de higiene y seguridad en el trabajo relativa al uso de agentes inhalatorios. Para reducir la exposición al metoxiflurano en el trabajo, el inhalador PENTHROMAX® debe utilizarse siempre con la cámara de carbón activado (CA) que adsorbe el metoxiflurano exhalado. Usar el inhalador PENTHROMAX® sin la cámara de CA en múltiples ocasiones crea un riesgo adicional. Se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas, de la concentración sanguínea de nitrógeno ureico y de la concentración sérica de ácido úrico en el personal de maternidad expuesto en las salas de parto cuando en el pasado se utilizaba metoxiflurano en pacientes obstétricas en el momento del parto.

Efectos en el sistema nervioso central

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hay efectos farmacodinámicos secundarios, en particular posibles efectos en el SNC, como sedación, euforia, amnesia, como reducción en la capacidad de concentración, alteración de la coordinación sensitivomotora y modificación del estado de ánimo, que también son efectos de clase conocidos. La autoadministración de metoxiflurano en dosis analgésicas estará limitada por la aparición de efectos en el SNC, como la sedación.

Si bien la posibilidad de que se presenten efectos en el SNC puede considerarse un factor de riesgo de que el medicamento se consuma de forma inadecuada, las denuncias sobre esto último en el uso posterior a la comercialización son muy infrecuentes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de episodios adversos

Las reacciones no graves observadas con mayor frecuencia en relación con PENTHROMAX® son reacciones que se asocian con el SNC, como mareos y somnolencia, y por lo general se revierten con facilidad.

La nefrotoxicidad grave relacionada con la dosis solo se ha asociado con el metoxiflurano cuando este se utiliza en dosis grandes durante períodos prolongados durante la anestesia general. Por lo tanto, el metoxiflurano ya no se utiliza para la anestesia.

Por consiguiente, no se debe exceder la dosis máxima recomendada de PENTHROMAX®. Algunos casos aislados de hepatotoxicidad se han asociado con el uso analgésico de metoxiflurano.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación, se enumeran las reacciones adversas relacionadas con PENTHROMAX® que se han observado en los ensayos clínicos y los acontecimientos ocurridos con posterioridad a la primera dosis, informados por fuentes después de la comercialización. Las reacciones y acontecimientos se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes, $\geq 1/10$; frecuentes, de $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes, de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; infrecuentes, de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; muy infrecuentes, $< 1/10\ 000$, y de frecuencia no conocida (esta no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente de ≥1/100 a	Poco frecuente de ≥1/1000 a	Frecuencia desconocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Ánimo eufórico Inadecuación afectiva	Inestabilidad afectiva^ Nerviosismo^ Estado de confusión^ Disociación^ Inquietud^
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Cefalea Somnolencia	Amnesia Disartria Disgeusia Parestesia Neuropatía sensorial periférica	Alteración del estado de conciencia^ Nistagmo^
Trastornos oculares			Diplopía	Visión borrosa^
Trastornos vasculares			Sofocos Hipotensión	Fluctuación de la tensión arterial^
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos	Asfixia^ Hipoxia^
Trastornos gastrointestinales		Boca seca Náusea	Molestias bucales Vómitos	
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática^ Hepatitis^ Ictericia^ Lesión hepática^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal [^]
Trastornos generales			Fatiga Sensación anormal Sensación de embriaguez Escalofríos Sensación de relajación	
Exploraciones complementarias				Aumento de la concentración sanguínea de ácido úrico [^] Aumento la concentración sanguínea de urea [^] Aumento de la concentración sanguínea de creatinina [^] Aumento de los niveles de enzimas hepáticas [^]
[^] Otros acontecimientos relacionados con el uso de metoxiflurano en analgesia que se hallaron en la experiencia posterior a la comercialización y en la literatura científica.				

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las enzimas CYP 450, en particular la CYP 2E1, la CYP 2B6 y, en cierta medida, la CYP 2A6, median en el metabolismo del metoxiflurano. Es posible que los inductores enzimáticos (como el alcohol o la isoniazida en relación con la CYP 2E1, y el fenobarbital o la rifampicina en relación con la CYP 2A6 y la CYP 2B6) que aumentan la velocidad del metabolismo del metoxiflurano puedan incrementar la toxicidad potencial de este; por consiguiente, su administración concomitante con metoxiflurano debe evitarse.

El uso concomitante de PENTHROMAX® con depresores del SNC, por ejemplo, con opioides, puede producir efectos depresores aditivos. Si se administran opioides de forma concomitante con PENTHROMAX®, se debe vigilar de cerca al paciente, como suele hacerse en la práctica clínica cuando se trata de opioides.

Debe evitarse el uso concomitante de metoxiflurano con medicamentos (por ejemplo, antibióticos) que se sabe que tienen un efecto nefrotóxico, ya que puede haber un efecto aditivo sobre la nefrotoxicidad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: La vía de administración de PENTHROMAX® es únicamente oral por inhalación mediante el uso del dispositivo incluido.

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: Un frasco de 3 mL de PENTHROMAX® hasta lograr la analgesia, normalmente esta ocurre de entre 6 a 10 inhalaciones. Se puede continuar con la inhalación de PENTHROMAX® de manera intermitente de acuerdo con las instrucciones del médico.

Si se requiere un segundo frasco, se deberá utilizar con otro inhalador. La dosis de PENTHROMAX® no debe exceder los 6 mL en una sola administración. Se debe realizar en un área bien ventilada para reducir la exposición ambiental al vapor de metoxiflurano. Para maximizar la seguridad, se debe utilizar la dosis más baja efectiva de PENTHROMAX® para proporcionar analgesia, particularmente en niños mayores de 12 años, adultos mayores y personas con sobrepeso. La dosis total de una semana no debe exceder los 5 frascos (15 mL).

La administración por días consecutivos no es recomendada.

La dosis acumulativa para pacientes que requieran PENTHROMAX® para procedimientos dolorosos (tal como cambio de apósitos) se debe monitorear cuidadosamente para asegurar que no se excede la dosis recomendada de metoxiflurano.

Metoxiflurano puede causar insuficiencia renal si se excede la dosis recomendada. La insuficiencia renal asociada con metoxiflurano generalmente es irreversible.

El uso de la cámara de carbón activado es optativo y dependerá de las condiciones de administración, ya que permite reducir la exposición del personal de salud a los vapores exhalados por el paciente y con ello evitar la exposición innecesaria con el metoxiflurano.

Pacientes mayores de 65 años: Se ha evaluado el uso de PENTHROMAX® en este grupo de edad. PENTHROMAX® puede ser utilizado en ancianos; sin embargo, deberá vigilarse la presión arterial, particularmente en pacientes que cursen con hipotensión o bradicardia debido a la posible reducción de la presión sanguínea.

No se recomienda administrar en días consecutivos y la dosis total administrada a un paciente en una semana no debe exceder los 15 mL.

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 nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto versión v17/07/2020, allegado mediante radicado No. 20211022616

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión v17/07/2020, allegado mediante radicado No. 20211022616

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

Composición: Cada mL contiene Metoxiflurano 99.9 %

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:

Para uso hospitalario en:

Dolor debido a traumatismo

Alivio de urgencia del dolor debido a traumatismo y del dolor asociado en pacientes conscientes.

Dolor debido a procedimiento quirúrgico

Alivio del dolor en pacientes conscientes que requieren analgesia debido a un procedimiento quirúrgico.

Contraindicaciones:

Uso como agente anestésico.

Hipersensibilidad a PENTHROMAX® o a cualquier anestésico fluorado.

Predisposición genética conocida a la hipertermia maligna o antecedentes familiares de reacciones medicamentosas graves a anestésicos inhalados.

Insuficiencia renal clínicamente significativa.

Inestabilidad cardiovascular que se manifiesta clínicamente.

Hipoventilación que se manifiesta clínicamente.

Alteraciones del nivel de consciencia.

Depresión respiratoria clínicamente evidente.

Antecedentes de reacciones adversas graves, ya sea en el propio paciente o en sus familiares, tras la administración de anestésicos inhalados.

Pacientes con antecedentes de signos de daño hepático tras el uso previo de metoxiflurano o de anestesia con hidrocarburos halogenados.

Advertencias y precauciones:

Nefropatía

El metoxiflurano en dosis elevadas causa nefrotoxicidad trascendente. La nefrotoxicidad también está relacionada con la velocidad metabólica. Los factores que aumentan la velocidad metabólica, como los fármacos que inducen enzimas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepáticas, pueden aumentar el riesgo de toxicidad del metoxiflurano. Esto también ocurre con los subgrupos de personas que tienen variaciones genéticas que las convierten en metabolizadores rápidos.

Se cree que la nefrotoxicidad está asociada con iones de fluoruro inorgánico, un producto de la degradación metabólica. El metoxiflurano altera la capacidad funcional del riñón de una manera relacionada con la dosis. Se debe administrar la dosis efectiva más baja de metoxiflurano, especialmente en ancianos o pacientes que tengan otros factores conocidos de riesgo de nefropatía.

Hepatopatía

El metoxiflurano se metaboliza en el hígado, por lo que el aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática puede causar toxicidad. Se recomienda no administrar metoxiflurano a pacientes que hayan mostrado signos de daño hepático, especialmente después de una anestesia previa con metoxiflurano o halotano.

PENTHROMAX® debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones hepáticas preexistentes o que tengan riesgo de presentar disfunción hepática (como inductores enzimáticos).

Depresión del sistema cardiovascular/uso en ancianos

Los posibles efectos sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son efectos de clase conocidos del metoxiflurano en dosis elevadas que se utiliza en anestesia y de otros anestésicos. Al parecer estos efectos no son trascendentes cuando se administran dosis analgésicas. No hay ningún patrón particular asociado a la tensión arterial sistólica de los pacientes después de la administración de metoxiflurano como analgésico en todos los grupos de edad.

Sin embargo, dado que el riesgo puede aumentar potencialmente en personas de edad avanzada que tengan hipotensión y bradicardia, se debe tener precaución en los ancianos debido a la posible reducción de la tensión arterial.

Uso repetido y frecuente

Solo para el dolor debido a procedimiento quirúrgico

Los pacientes candidatos a recibir **PENTHROMAX®** en repetidas ocasiones (por ejemplo, pacientes que requieren de lavado de heridas, debridación de tejidos y cambio de apósitos en su cama), deben ser supervisados con cuidado a fin de garantizar que no se exceda la dosis semanal.

Hidroxitolueno butilado

PENTHROMAX® contiene hidroxitolueno butilado (E321). El hidroxitolueno butilado puede provocar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y las membranas mucosas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Exposición en el trabajo

Los profesionales sanitarios que están expuestos regularmente a pacientes que usan inhaladores PENTHROMAX®, deben estar al tanto de cualquier directriz pertinente de higiene y seguridad en el trabajo relativa al uso de agentes inhalatorios. Para reducir la exposición al metoxiflurano en el trabajo, el inhalador PENTHROMAX® debe utilizarse siempre con la cámara de carbón activado (CA) que adsorbe el metoxiflurano exhalado. Usar el inhalador PENTHROMAX® sin la cámara de CA en múltiples ocasiones crea un riesgo adicional. Se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas, de la concentración sanguínea de nitrógeno ureico y de la concentración sérica de ácido úrico en el personal de maternidad expuesto en las salas de parto cuando en el pasado se utilizaba metoxiflurano en pacientes obstétricas en el momento del parto.

Efectos en el sistema nervioso central

Hay efectos farmacodinámicos secundarios, en particular posibles efectos en el SNC, como sedación, euforia, amnesia, como reducción en la capacidad de concentración, alteración de la coordinación sensitivomotora y modificación del estado de ánimo, que también son efectos de clase conocidos. La autoadministración de metoxiflurano en dosis analgésicas estará limitada por la aparición de efectos en el SNC, como la sedación.

Si bien la posibilidad de que se presenten efectos en el SNC puede considerarse un factor de riesgo de que el medicamento se consuma de forma inadecuada, las denuncias sobre esto último en el uso posterior a la comercialización son muy infrecuentes.

Reacciones adversas:

Retención de líquido y/o edema.

Resumen del perfil de episodios adversos

Las reacciones no graves observadas con mayor frecuencia en relación con PENTHROMAX® son reacciones que se asocian con el SNC, como mareos y somnolencia, y por lo general se revierten con facilidad.

La nefrotoxicidad grave relacionada con la dosis solo se ha asociado con el metoxiflurano cuando este se utiliza en dosis grandes durante períodos prolongados durante la anestesia general. Por lo tanto, el metoxiflurano ya no se utiliza para la anestesia.

Por consiguiente, no se debe exceder la dosis máxima recomendada de PENTHROMAX®.

Algunos casos aislados de hepatotoxicidad se han asociado con el uso analgésico de metoxiflurano.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación, se enumeran las reacciones adversas relacionadas con PENTHROMAX® que se han observado en los ensayos clínicos y los acontecimientos ocurridos con posterioridad a la primera dosis, informados por fuentes después de la comercialización. Las reacciones y acontecimientos se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes, $\geq 1/10$; frecuentes, de $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes, de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; infrecuentes, de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; muy infrecuentes, $< 1/10\ 000$, y de frecuencia no conocida (esta no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente de $\geq 1/100$ a	Poco frecuente de $\geq 1/1000$ a	Frecuencia desconocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Ánimo eufórico Inadecuación afectiva	Inestabilidad afectiva [^] Nerviosismo [^] Estado de confusión [^] Disociación [^] Inquietud [^]
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Cefalea Somnolencia	Amnesia Disartria Disgeusia Parestesia Neuropatía sensorial periférica	Alteración del estado de conciencia [^] Nistagmo [^]
Trastornos oculares			Diplopía	Visión borrosa [^]
Trastornos vasculares			Sofocos Hipotensión	Fluctuación de la tensión arterial [^]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos	Asfixia [^] Hipoxia [^]
Trastornos gastrointestinales		Boca seca Náusea	Molestias bucales Vómitos	
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática [^] Hepatitis [^] Ictericia [^] Lesión hepática [^]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal [^]
Trastornos generales			Fatiga Sensación anormal Sensación de embriaguez Escalofríos Sensación de relajación	
Exploraciones complementarias				Aumento de la concentración sanguínea de ácido úrico [^] Aumento la concentración sanguínea de urea [^] Aumento de la concentración sanguínea de creatinina [^] Aumento de los niveles de enzimas hepáticas [^]

[^]Otros acontecimientos relacionados con el uso de metoxiflurano en analgesia que se hallaron en la experiencia posterior a la comercialización y en la literatura científica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las enzimas CYP 450, en particular la CYP 2E1, la CYP 2B6 y, en cierta medida, la CYP 2A6, median en el metabolismo del metoxiflurano. Es posible que los inductores enzimáticos (como el alcohol o la isoniazida en relación con la CYP 2E1, y el fenobarbital o la rifampicina en relación con la CYP 2A6 y la CYP 2B6) que aumentan la velocidad del metabolismo del metoxiflurano puedan incrementar la toxicidad potencial de este; por consiguiente, su administración concomitante con metoxiflurano debe evitarse.

El uso concomitante de PENTHROMAX® con depresores del SNC, por ejemplo, con opioides, puede producir efectos depresores aditivos. Si se administran opioides de forma concomitante con PENTHROMAX®, se debe vigilar de cerca al paciente, como suele hacerse en la práctica clínica cuando se trata de opioides.

Debe evitarse el uso concomitante de metoxiflurano con medicamentos (por ejemplo, antibióticos) que se sabe que tienen un efecto nefrotóxico, ya que puede haber un efecto aditivo sobre la nefrotoxicidad.

Vía de administración: La vía de administración de PENTHROMAX® es únicamente oral por inhalación mediante el uso del dispositivo incluido.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Dosis: Un frasco de 3 mL de PENTHROMAX® hasta lograr la analgesia, normalmente esta ocurre de entre 6 a 10 inhalaciones. Se puede continuar con la inhalación de PENTHROMAX® de manera intermitente de acuerdo con las instrucciones del médico.

Si se requiere un segundo frasco, se deberá utilizar con otro inhalador. La dosis de PENTHROMAX® no debe exceder los 6 mL en una sola administración. Se debe realizar en un área bien ventilada para reducir la exposición ambiental al vapor de metoxiflurano. Para maximizar la seguridad, se debe utilizar la dosis más baja efectiva de PENTHROMAX® para proporcionar analgesia, particularmente en niños mayores de 12 años, adultos mayores y personas con sobrepeso. La dosis total de una semana no debe exceder los 5 frascos (15 mL).

La administración por días consecutivos no es recomendada.

La dosis acumulativa para pacientes que requieran PENTHROMAX® para procedimientos dolorosos (tal como cambio de apósitos) se debe monitorear cuidadosamente para asegurar que no se excede la dosis recomendada de metoxiflurano.

Metoxiflurano puede causar insuficiencia renal si se excede la dosis recomendada. La insuficiencia renal asociada con metoxiflurano generalmente es irreversible.

El uso de la cámara de carbón activado es optativo y dependerá de las condiciones de administración, ya que permite reducir la exposición del personal de salud a los vapores exhalados por el paciente y con ello evitar la exposición innecesaria con el metoxiflurano.

Pacientes mayores de 65 años: Se ha evaluado el uso de PENTHROMAX® en este grupo de edad. PENTHROMAX® puede ser utilizado en ancianos; sin embargo, deberá vigilarse la presión arterial, particularmente en pacientes que cursen con hipotensión o bradicardia debido a la posible reducción de la presión sanguínea.

No se recomienda administrar en días consecutivos y la dosis total administrada a un paciente en una semana no debe exceder los 15 mL.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

Se aclara la norma farmacológica 19.4.0.0.N10, en el apartado de Metoxiflurano 99.9 % Solución para inhalación, para incluir lo siguiente:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



***Para uso hospitalario en urgencias.**

Nota Farmacovigilancia:

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N. 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto versión v17/07/2020 y la Información para prescribir versión v17/07/2020, a lo aprobado en el presente concepto.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

**3.1.6.1 PERAMPANEL 6 MG
PERAMPANEL 8 MG**

Expediente : 20169109
Radicado : 20191172528 / 20201218031
Fecha : 20/11/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel
Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12mg/día, respectivamente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Acido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración: Oral Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes: Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial: Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día. Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tónicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tónicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis: Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} \geq 50$ mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa. Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013075 emitido mediante Acta No. 15 del 2020 SEM numeral 3.1.6.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.6.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención por proporcionalidad de formulación para los medicamentos: Perampanel 6mg tableta recubierta de liberación inmediata y Perampanel 8mg tableta recubierta de liberación inmediata, elaborado por Laboratorio Franco Colombiano – LAFRANCOL SAS (Abbott Laboratorios de Colombia) de Cali - Colombia, comparado frente al producto utilizado como referencia: Perampanel 12mg tableta recubierta de liberación inmediata, elaborada por Laboratorio Franco Colombiano – LAFRANCOL SAS (Abbott Laboratorios de Colombia) de Cali – Colombia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para los productos de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel

Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Advertencias y precauciones:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.

Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes: Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial: Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día. Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis: Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} \geq 50$ mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

Las concentraciones que se encuentran incluidas en la norma farmacológica 19.9.0.0.N10 son: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg y 12 mg.

Nota Farmacovigilancia:

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N. 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.6.2 PASCORBIN® 7.5 G/50 ML

Expediente : 20198260
Radicado : 20211037545
Fecha : 02/03/2021
Interesado : EUROETIKA LTDA

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Estados carenciales clínicos de vitamina C

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones:

La aplicación intravenosa de altas dosis de PASCORBIN® 7.5 g/50 ml puede causar malfuncionamiento severo de riñón debido a la precipitación de los cristales oxalatos de calcio de las piedras del riñón. Se ha observado este efecto adverso con dosis tan bajas como 1.5 a 2.5 g.

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Existen pocos informes de problemas recurrentes de importancia (por ejemplo: desvanecimientos, náuseas, trastornos de visión) y reacciones alérgicas (por ejemplo:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pruritos, urticaria, eritema). Pocas veces se ha asociado a infecciones agudas con reacciones como escalofríos y alzas de temperatura.

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

Poblaciones Especiales:

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

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

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

Para la administración de una infusión intravenosa periférica breve, se recomienda diluir 50 ml de PASCORBIN 7.5 g/50 ml con 100 ml de solución de cloruro de sodio isotónico y

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administrar la solución diluida mediante infusión vía intravenosa lenta. Para evitar una deficiencia de vitamina C durante una nutrición (parenteral) artificial prolongada-

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto Versión 13574-CO-003 allegado mediante radicado 20211037545

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación para la nueva presentación de vitamina C, dado que la presentación en megadosis propuesta no tiene cabida en la única indicación aprobada para vitamina C que es el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto), para el cual la posología es 300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico.

El uso de megadosis de vitamina C sugerido por el interesado en pacientes críticamente enfermos se basa en estudios con alta heterogeneidad clínica, metodológica y estadística, a partir de los cuales no es posible establecer un balance beneficio-riesgo favorable.

3.1.6.3 TRELEGY ELLIPTA® BROMURO DE UMECLIDINIO 200MCG / 62.5MCG/ 25 MCG POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20198340
Radicado : 20211038397
Fecha : 02/03/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición: Cada dosis contiene 200 µg de furoato de fluticasona, 62.5 µg de umeclidinio (equivalente a 74.2 µg de bromuro de umeclidinio) y 25 µg de vilanterol (equivalente a 40 µg de trifrenatato de vilanterol).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

Trelegy Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de asma

Contraindicaciones:

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones:

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción. Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas ej. fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Dosificación y administración, Farmacocinética).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR). Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene 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.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III se utilizará para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Ellipta (ver tabla 1) en pacientes con asma. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy común: $\geq 1/10$
 Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
 Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Trastorno del sistema nervioso	Infección de las vías urinarias	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	
	Cefalea	Común
Trastornos cardíacos	Disgeusia	Poco común
	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Fibrilación auricular	Común
	Tos	
	Dolor bucofaringeo	Común
Trastornos gastrointestinales	Disfonía	Común
	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones) Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Ellipta 100/62.5/25 microgramos y del <1% (4 de 408 pacientes) para Trelegy Ellipta 200 /62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue del 2% en los grupos de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes) y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 microgramos (7 de 406 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue similar en los grupos Trelegy Ellipta y furoato de fluticasona/vilanterol (<1% para todos los grupos). No hubo eventos de neumonía fatal.

Datos posteriores a la comercialización

Datos posteriores a la comercialización

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2- adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Ellipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Embarazo y lactancia:

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Trelegy Ellipta sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina

Embarazo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Existen datos insuficientes derivados del uso de Trelegy Ellipta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta2 o corticosteroides. Trelegy Ellipta debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta2 se detectan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos y niños lactantes.

Se debe tomar una decisión respecto a suspender la lactancia o suspender la terapia con Trelegy Ellipta considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Ellipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Ellipta es: Una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día o una inhalación de Trelegy Ellipta de 200/62.5/25 microgramos una vez al día.

Trelegy Ellipta de 200/62.5/25 microgramos debe considerarse para pacientes que requieren una dosis más alta de corticosteroides inhalados en combinación con un

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta₂ de acción larga.

Si los pacientes son controlados de manera inadecuada con Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos, considerar incrementar la dosis a 200/62.5/25 microgramos, lo que puede proporcionar una mejoría adicional en el control del asma.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Ellipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa se recomienda la dosis máxima de 100/62.5/25 microgramos.

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 para la obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado 20211038397
- Información para Prescribir Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado 20211038397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa al interesado que teniendo en cuenta que se trata de una nueva concentración propuesta para una nueva indicación (Tratamiento de mantenimiento de asma) en evaluación por parte de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora (radicado No. 20211034736), debe allegar información clínica adicional que despeje las dudas en torno a desenlaces importantes, tales como, la tasa anual de exacerbaciones y los cuestionarios de control del asma (ACQ-7 y E-RS), por cuanto en el estudio no se observan diferencias

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



significativas con respecto al comparador (tasa anual de exacerbaciones) o éstas son pequeñas (ACQ-7 y E-RS), siendo estos desenlaces importantes, adicionales a los cambios en el volumen espiratorio forzado en un segundo, para hacer un adecuado balance beneficio-riesgo del producto en la indicación propuesta.

3.1.6.4 GOGAZ® SIMETICONA 200MG CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20199562
Radicado : 20211053956
Fecha : 19/03/2021
Interesado : MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene simeticona 200mg

Forma farmacéutica: cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de gas que ocasionan malestar y/o dolor a la presión, sensación de llenura e hinchazón.
- Usar como adjunto en el tratamiento de condiciones en las cuales la retención de gas puede ser un problema postoperatorio como distensión gaseosa, deglución de aire, dispepsia disfuncional, úlcera péptica, colón espástico o irritable o diverticulosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la simeticona o a cualquiera de los demás componentes.

Precauciones y Advertencias

No recomendado para niños menores de 12 años de edad.

En caso de estreñimiento prolongado, se debe evaluar la situación clínica.

La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible sobre su seguridad en lactantes y niños

Embarazo y lactancia:

No debe ser usado durante el embarazo y lactancia sin receta médica.

Reacciones adversas:

GoGaz usualmente no tiene efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, GOGAZ puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran. Durante el periodo de utilización de la simeticona se han producido los siguientes efectos adversos, cuya frecuencia no se ha podido determinar con exactitud:

-Nauseas, estreñimiento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

-Reacciones alérgicas, tales como: erupción en la piel, picor, hinchazón de la cara y lengua o dificultad para respirar

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el rotulado

Interacciones:
No conocida.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos: Tomar 1 cápsula una o dos veces al día después de las comidas o al acostarse como lo indica el médico.

Niños: Como lo indica el médico.

La cápsula no debe ser masticada.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto Versión I-SO73-E08-00-01 allegado mediante radicado 20211053956

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

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene simeticona 200mg

Forma farmacéutica: cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

Antiflatulento en mayores de 12 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la simeticona o a cualquiera de los demás componentes.

Precauciones y Advertencias

No recomendado para niños menores de 12 años de edad.

En caso de estreñimiento prolongado, se debe evaluar la situación clínica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible sobre su seguridad en lactantes y niños

Embarazo y lactancia:

No debe ser usado durante el embarazo y lactancia sin receta médica.

Reacciones adversas:

GoGaz usualmente no tiene efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, GOGAZ puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran. Durante el periodo de utilización de la simeticona se han producido los siguientes efectos adversos, cuya frecuencia no se ha podido determinar con exactitud:

-Nauseas, estreñimiento

-Reacciones alérgicas, tales como: erupción en la piel, picor, hinchazón de la cara y lengua o dificultad para respirar

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el rotulado

Interacciones:

No conocida.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos: Tomar 1 cápsula una o dos veces al día después de las comidas o al acostarse como lo indica el médico.

Niños: Como lo indica el médico.

La cápsula no debe ser masticada.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 8.1.6.0.N10

Nota Farmacovigilancia:

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N. 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 RIVATHROMB 20 MG

Expediente : 20193512
Radicado : 20201226009
Fecha : 01/12/2020
Interesado : MSN LABS AMERICAS SAS
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición: Cada tableta recubierta contiene rivaroxabán 20mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación Estudios de bioequivalencia de concentración 20 mg y bioexención para las concentraciones 15 y 10 mg del producto en referencia.

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado completamente en formato Word.**
- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto RIVATHROMB 20 mg e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Justificar por qué el estudio in vivo fue truncado a 48 horas y no a 72 horas según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.5 tiempos de muestreo.**
- **Dado que el estudio in vivo para RIVATHROMB 20 mg se desarrolló en el año 2016, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. El documento allegado en el folio 1254 corresponde a un documento que no está firmado y que hace referencia a la inspección del centro, realizada en una fecha posterior al desarrollo del estudio. Así mismo, el interesado debe allegar acta de visita de la inspección realizada al centro donde se desarrolló el estudio.
- Allegar estudios in vitro de administración del producto con sonda gástrica siguiendo las recomendaciones de guías internacionales. Lo anterior teniendo en cuenta que la ficha técnica del producto innovador indica que la administración del producto puede ser por esta vía para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero.
- Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
- Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica de Rivaroxaban (mínimo 20%).
- Allegar formulas cuali cuantitativas para los productos RIVAROXABAN 10 y 15 mg. Lo anterior teniendo en cuenta los lineamientos del numeral 10.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo, certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Allegar perfiles de disolución para los productos RIVAROXABAN 10 y 15 mg a pH 1.2, 4.5, 6.8 en ausencia de surfactante y en el medio de control de calidad, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Se aclara que la comparación de perfiles de disolución de los productos de estudio se debe realizar frente al biolote (producto test con el cual se desarrolló el estudio in vivo).
- Allegar validación analítica para cada pH de los perfiles de disolución requeridos en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Respecto al estudio allegado para bioexención el interesado debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.2 MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 MG CÁPSULAS

Expediente : 20194287
Radicado : 20201239828
Fecha : 14/12/2020
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : CONCORD BIOTECH LIMITED

Composición: Cada cápsula dura contiene micofenolato de mofetilo 250mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado completamente en formato Word.**
- **Allegar certificado de BPM del fabricante del producto test, vigente a la fecha de realización del estudio de Bioequivalencia (año 2016).**
- **Dado que el estudio se desarrolló en el año 2016, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. El documento allegado en los folios 276 – 277 corresponde a documentos que no están firmados y que hacen referencia inspección del centro, realizada en fechas posteriores al desarrollo del estudio. Así mismo, el interesado debe allegar acta de visita de la inspección realizada al centro donde se desarrolló el estudio.**
- **Allegar resultados de exámenes de laboratorio de los sujetos que participaron en los estudios ayuna (código: ARL/15/634) y comidas (código: ARL/15/635). Lo anterior teniendo en cuenta que la información allegada corresponde solo a resultados de laboratorio anormales de algunos sujetos.**
- **Allegar soporte de la administración del producto test a los sujetos que participaron en el estudio de bioequivalencia (ayuno y con comidas).**
- **Allegar soporte de administración de las comidas a los sujetos que participaron en el estudio (ayuno y comidas). Adicionalmente allegar composición de la comida y contenido calórico (numeral 7.4.3.2 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar reporte bioanalítico completo para la determinación de los analitos micofenolato de motetilo y ácido micofenólico en las muestras del estudio de bioequivalencia (ayuna y comidas). Lo anterior teniendo en cuenta que la información del reporte bioanalítico allegado está incompleta y no se evidencia los datos de las concentraciones plasmáticas ni las respectivas curvas de calibración con las que se procesaron las muestras.**
- **Allegar formato de reporte de casos de los participantes que presentaron reacciones adversas en los estudios de ayunas y comida. Adicionalmente, justificar el seguimiento realizado a estos participantes por parte del investigador principal.**
- **Aclarar por qué no se concluyó bioequivalencia para micofenolato de mofetilo, aun cuando se conoce que el metabolito activo corresponde a ácido micofenólico.**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.3 APIXABAN 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195119
Radicado : 20201253449
Fecha : 29/12/2020
Interesado : NOVATIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : SANDOZ PRIVATE LTD M.I.D.C

Composición: Cada tableta recubierta contiene apixaban 5mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado completamente en formato Word.**
- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto APIXABAN 5 mg Tabletas e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar aprobación de la enmienda del protocolo 19-VIN-0338 por parte del comité de ética.**
- **Allegar reporte bioanalítico completo para la determinación del analito Apixaban en las muestras del estudio de bioequivalencia (ayuna). Lo anterior teniendo en cuenta que la información del reporte bioanalítico allegado está incompleta y no se evidencia los datos de las concentraciones plasmáticas ni las respectivas curvas de calibración con las que se procesaron las muestras de los voluntarios que participaron en el estudio.**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





- Justificar por qué el estudio fue truncado a 60h y no hasta 72h como lo indica la Resolución 1124 de 2016.
- Allega información respecto al parámetro incurred sample reanalysis, numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar cromatogramas de los sujetos que participaron en el estudio (mínimo 20%).
- Allegar validación bioanalítica completa y soportes cromatográficos (mínimo 20%) teniendo en cuenta los criterios establecidos en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 y la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA.
- Aclarar si el interesado desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración menor. Lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud no fue clara según se evidenció en el formato de presentación de información allegado.
- Si la respuesta al requerimiento anterior es afirmativa, sírvase allegar estudio de bioexención con el estricto cumplimiento de los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, adjuntando la validación analítica independiente para cada pH descrito en la norma y soportes cromatográficos del estudio.
 1. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
 2. Respecto al estudio de bioexención el interesado debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.4 MATIZ® 250 MG

Expediente : 20154993
Radicado : 20181246011 / 20181249198 / 20201018038
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica: Comprimido

Solicitud: El presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007856 emitido mediante Acta No 24 de 2019 numeral 3.1.7.6. con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2019 SEM numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto MATIZ® 250mg acetato de abiraterona, tableta recubierta elaborado por Eurofarma

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Laboratorios S.A., de Itapevi, São Paulo - Brasil, comparado frente al producto de referencia ZYTIGA® 250mg acetato de abiraterona, tableta recubierta elaborado por Patheon Inc. Mississauga, Ontario - Canadá.

**3.1.7.5 ILET B GLIMEPIRIDA + METFORMINA CLORHIDRATO 2 MG+500 MG
TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20076170
Radicado : 20201181205
Fecha : 05/10/2020
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S
Fabricante : MSN LABORATOIRES PRIVATE LIMITED

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene glimepirida 2mg + metformina clorhidrato 500mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para continuar con la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia

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

- **Allegar informe de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la validación.**
- **Allegar certificado de análisis de los medicamentos test con números de lote 041301216 y 041103042 y de los medicamentos utilizados como referencia: Amaryl 2mg (Glimepirida) lote 093A085, 1131209 y Glucophage SR 500mg. Lote S1271122 y 9H4304A.**
- **Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer HCl pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato de pH 6.8 para los dos activos del medicamento test. Todos estos perfiles deben seguir los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 tabletas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f_2 .**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Allegar soporte que demuestre que el centro LifeSan Clinical Research., donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio Project No. 0957-16, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar hoja de vida del responsable de la evaluación estadística del estudio LBS-007-11, Mr Vimayak Deshpande o Mr. Meghna Gupta.
- Allegar copia del a póliza de seguro médico que cubrió el estudio LBS-007-11 para la determinación de Metformina y Glimepirida en plasma de voluntarios sanos realizado en LifeSan Clinical Research. Aclarar en qué momento del estudio fue administrada una carga de azúcar a los voluntarios del estudio.
- Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación *in vivo* de los parámetros: Limite de detección, Limite de cuantificación y Efecto matriz. Allegar cromatogramas completos de los parámetros solicitados.
- Aclarar el tamaño de los lotes de medicamentos test con los lotes 041301216 y o41103042. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o *in vivo*, según corresponda.”
- Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado.

3.1.7.6 RIVAZIC 9.5

Expediente : 20192520
Radicado : 20201213504
Fecha : 13/11/2020
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : AMARIN TECHNOLOGIES S.A

Composición: Cada parche transdérmico contiene Rivastigmina 9,5mg

Forma farmacéutica: parche transdérmico

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia

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

- De acuerdo con el artículo 5.1 del Anexo Técnico I de la Resolución 1124 de 2016, allegar estudio *in vivo* de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto Rivazic® 9,5

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Allegar el estudio de evaluación de irritación y potencial de sensibilización de acuerdo con alguna de las guías internacionales de referencia, allegar el protocolo, indicar el diseño utilizado, los resultados obtenidos, etc.**
- **Allegar el estudio de evaluación de la adhesión de acuerdo con alguna de las guías internacionales de referencia, allegar el protocolo, indicar el diseño utilizado, los resultados obtenidos, etc.**
- **Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado.**

3.1.7.7 SIL-NORBORAL 5/500 mg

Expediente : 20036175
Radicado : 2017008457 / 20191027904 / 20201210367
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Laboratorio Silanes S.A de C.V.
Fabricante : Laboratorio Silanes S.A de C.V.

Composición: Cada tableta recubierta contiene metformina clorhidrato 500 mg, glibenclamida 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020036522 con el fin de que se revoque su artículo primero y se aprueben los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con el fin de renovar el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición con radicado 20201210367 del 11/11/2020 (124 folios) y el anexo 20191027904 del 15/09/2019 (2791 folios) se evidencia que el interesado no aportó información relevante o significativa que diera respuesta a los requerimientos de bioequivalencia del Acta no. 17 del 2017, segunda parte, numeral 3.2.18. Los argumentos presentados no sustentan la ausencia de la información solicitada para dar cumplimiento a los requisitos del numeral 10.3.3 de la Resolución 1124 de 2016. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica entonces el concepto de negar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Sil-Norboral (Glibenclamida 5mg/Metformina HCl 500mg) tabletas, fabricado por Laboratorios Silanes S.A., de Mexico.



3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1 METFORMINA TABLETAS 850 MG

Expediente : 19927063
Radicado : 20211052035
Fecha : 18/03/2021
Interesado : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACEUTICO LAPROFF S.A.
Fabricante : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACEUTICO LAPROFF S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene metformina clorhidrato 850mg

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 INVEGA® TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA 3 MG INVEGA® TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA 6 MG INVEGA® TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 9 MG

Expediente: 19983119 / 19983120 / 19983122
Radicado: 20201147505 / 20201147500 / 20201147497
Fecha: 24/08/2020
Interesado: JANSSEN CILAG S.A.

Composicion:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 3 mg de Paliperidona
Cada tableta de liberación prolongada contiene 6 mg de Paliperidona
Cada tableta de liberación prolongada contiene 9 mg de Paliperidona

Forma Farmaceutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:
Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes entre 12 y 17 años de edad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento alternativo en el manejo agudo del desorden esquizoafectivo como monoterapia y como adjunto a estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos.

Contraindicaciones:

INVEGA® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a paliperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Debido a que paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, INVEGA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

1. Posología y administración:

Posología

Esquizofrenia

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis recomendada de INVEGA® para el tratamiento de esquizofrenia en adultos es de 6 mg una vez al día, administrado en la mañana. No es necesario titular la dosis inicial. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas dentro del rango recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. El ajuste de la dosificación, si está indicado, sólo debe realizarse después de la reevaluación clínica. Cuando esté indicado incrementar la dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y generalmente deben realizarse a intervalos de más de 5 días.

Posología y administración Posología Esquizofrenia Adultos (≥ 18 años de edad) La dosis recomendada de INVEGA® para el tratamiento de esquizofrenia en adultos es de 6 mg una vez al día, administrado en la mañana. No es necesario titular la dosis inicial. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas dentro del rango recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. El ajuste de la dosificación, si está indicado, sólo debe realizarse después de la reevaluación clínica. Cuando esté indicado incrementar la dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y generalmente deben realizarse a intervalos de más de 5 días.

Trastorno esquizoafectivo

Adultos (≥ 18 años de edad)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de INVEGA® para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es 6 mg una vez al día, administrada en la mañana. No es necesario titular la dosis inicial. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas dentro del rango recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. Una tendencia general hacia efectos mayores se observó con dosis más altas. El ajuste de la dosificación, si está indicado, sólo debe realizarse después de la reevaluación clínica. Cuando está indicado incrementar la dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y generalmente deben realizarse a intervalos de más de 4 días.

Poblaciones especiales

Adolescentes y niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de INVEGA® para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes < 12 años de edad. No se han estudiado la seguridad y la eficacia de INVEGA® para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes de < 18 años de edad.

Ancianos

Las recomendaciones de dosificación para los pacientes ancianos con función renal normal (≥ 80 mL/min) son las mismas que para los adultos con función renal normal (ver sección Posología). Sin embargo, debido a que los pacientes ancianos pueden tener la función renal disminuida, puede ser necesario ajustar la dosis de acuerdo al estado de su función renal (ver sección Insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

Para los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de ≥ 50 a < 80 mL/min), la dosis inicial recomendada es 3 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 6 mg una vez al día, basada en la respuesta clínica y en la tolerancia.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento de creatinina ≥ 10 a < 50 mL/min), la dosis recomendada de INVEGA® es 3 mg cada dos días, que luego puede incrementarse a 3 mg una vez al día después de la reevaluación clínica. Dado que INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 10 mL/min, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Otras poblaciones

No se recomienda ajustar la dosis de INVEGA® basado en el género, la raza o el hábito de fumar. (Para las mujeres embarazadas y madres en período de lactancia, ver sección Embarazo y lactancia).

Cambio a otros agentes antipsicóticos

No existen datos recolectados sistemáticamente para manejar específicamente el cambio de los pacientes a partir de INVEGA® a otros agentes antipsicóticos. Debido a los diferentes perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos entre los productos antipsicóticos, es necesaria la supervisión de un médico cuando el cambio a otro producto antipsicótico se considera médicamente apropiado.

Administración

INVEGA® es para administración oral y se puede administrar con sin los alimentos. INVEGA® debe ser ingerido entero, con la ayuda de líquidos y no debe masticarse, dividirse o triturarse. La medicación está contenida dentro de una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta de la tableta, junto con los componentes insolubles del núcleo, son eliminados del organismo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan algo que se parece a una tableta en las heces.

2. Nuevas reacciones adversas:

A largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de la paliperidona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No puede establecerse de manera confiable una relación causal con la paliperidona en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de los estudios clínicos

La seguridad de INVEGA® en el tratamiento de esquizofrenia se evaluó en 1205 sujetos adultos con esquizofrenia que participaron en 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas, de los cuales 850 sujetos recibieron INVEGA® a dosis fijas en un rango de 3 mg a 12 mg una vez al día.

La seguridad de INVEGA® se evaluó en 314 sujetos adolescentes de 12 - 17 años de edad con esquizofrenia quienes recibieron INVEGA® en el rango de dosis de 1.5 mg a 12 mg/día en dos estudios Fase 3, incluyendo 201 sujetos en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas, y sujetos tratados por hasta 2 años en un estudio de seguridad abierto, de grupo único.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La seguridad de INVEGA® también se evaluó en 622 sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo que participaron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas. En uno de estos estudios, 206 sujetos fueron asignados a uno de los dos niveles de dosis de INVEGA® : 6 mg con la opción de reducir a 3 mg (n = 108) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg (n = 98) una vez al día. En el otro estudio, 214 sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3-12 mg una vez al día). Ambos ensayos incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia o en combinación con antidepresivos y / o estabilizadores del estado de ánimo.

La información en esta sección se deriva de los datos agrupados.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

Datos doble ciego, controlado con placebo – Esquizofrenia – Adultos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA® en los 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo, a dosis fija, de 6 semanas, y en adultos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de los sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en los 3 ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fija, de 6 semanas en adultos

	Porcentaje de Pacientes				
	INVEGA® 3mg Una vez al día (N=127)	INVEGA® 6 mg Una vez al día (N=235)	INVEGA® 9mg Una vez al día (N=246)	INVEGA® 12 mg Una vez al día (N=242)	Placebo (N=355)
Clase de sistema/ órgano	%	%	%	%	%
Reacción adversa	%	%	%	%	%
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	11	12	14	14	12
Mareos	6	5	4	5	4
Trastorno extrapiramidal	5	2	7	7	2
Somnolencia	5	3	7	5	3
Acatisia	4	3	8	10	4
Tembor	3	3	4	3	3
Hipertonía	2	1	4	3	1
Distonia	1	1	4	4	1
Sedación	1	5	3	6	4
Parkinsonismo	0	<1	2	1	0
Trastornos oculares					
Crisis oculogírica	0	0	2	0	0
Trastornos cardíacos					
Taquicardia sinusal	9	4	4	7	4
Taquicardia	2	7	7	7	3
Bloqueo de rama	3	1	3	<1	2
Bloqueo atrioventricular de primer grado	2	0	2	1	1
Arritmia sinusal	2	1	1	<1	0
Trastorno vascular					
Hipotensión Ortostática	2	1	2	4	1
Trastorno gastrointestinal					
Vómito	2	3	4	5	5
Boca seca	2	3	1	3	1
Dolor abdominal superior	1	3	2	2	1
Hipersecreción salival	0	<1	1	4	<1
Trastornos generales					
Astenia	2	<1	2	2	1
Fatiga	2	1	2	2	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Datos doble ciego, placebo controlado - esquizofrenia – adolescentes

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de los sujetos adolescentes de 12 - 17 años de edad con esquizofrenia tratados con INVEGA® en un estudio a dosis fija, controlado con placebo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en un ensayo clínico a dosis fija, controlado con placebo en adolescentes

	Porcentaje de pacientes				
	INVEGA® 1.5 mg Una vez al día (N=54)	INVEGA® 3 mg Una vez al día (N=16)	INVEGA® 6 mg Una vez al día (N=45)	INVEGA® 12 mg Una vez al día (N=35)	Placebo (N=51)
Clase de sistema/órgano					
Reacción Adversa					
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	4	0	4	0	2
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	9	6	7	14	22
Ansiedad	0	0	2	9	4
Trastornos del sistema nervioso					
Somnolencia	6	13	13	26	2
Acatisia	4	6	11	17	0
Dolor de cabeza	9	6	4	14	4
Tembor	2	6	7	11	0
Distonía	2	0	4	9	0
Rigidez de rueda dentada	0	0	0	11	0
Mareos	2	6	2	3	0
Disquinesia	2	6	2	3	0
Sedación	4	0	2	0	2
Hipersomnia	0	0	4	0	0
Trastorno extrapiramidal	0	6	0	0	0
Letargo	0	0	0	3	0
Contracciones musculares involuntarias	0	0	0	3	0
Parálisis de la lengua	0	0	0	3	0
Trastornos oculares					
Crisis oculogírica	0	0	4	3	0
Visión borrosa	0	0	0	3	0
Trastornos cardíacos					
Taquicardia	0	6	7	6	0
Taquicardia sinusal	0	0	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Epistaxis	0	0	2	0	0
Trastornos gastrointestinales					
Vómitos	0	6	11	3	10
Náuseas	0	0	2	9	12
Hipersecreción salival	2	6	2	0	0
Dolor abdominal superior	2	0	2	0	2
Boca seca	0	0	0	3	2
Lengua hinchada	0	0	0	3	0

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Porcentaje de pacientes				
	INVEGA® 1.5 mg Una vez al día	INVEGA® 3 mg Una vez al día	INVEGA® 6 mg Una vez al día	INVEGA® 12 mg Una vez al día	Placebo
Clase de sistema/órgano	(N=54)	(N=16)	(N=45)	(N=35)	(N=51)
Reacción Adversa					
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Rigidez muscular	0	0	2	3	0
Contractura muscular	0	0	0	3	0
Torticollis	0	0	2	0	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama					
Galactorrea	0	0	4	0	0
Amenorrea	0	6	0	0	0
Inflamación mamaria	0	0	0	3	0
Trastornos generales					
Fatiga	4	0	2	3	0
Astenia	0	0	2	3	0
Análisis					
Aumento de peso	7	6	2	3	0

Datos doble ciego, controlado con placebo - trastorno esquizoafectivo – adultos

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA® para el trastorno esquizoafectivo en 2 ensayos controlados con placebo en adultos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de los sujetos con trastorno esquizoafectivo tratados con INVEGA® en 2 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo en adultos

Clase de sistema/ órgano Reacción adversa	Porcentaje de Pacientes	
	INVEGA® 3-12 mg Una vez al día (N=420) %	Placebo (N=202) %
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	3	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Incremento del apetito	2	<1
Trastornos del sistema nervioso		
Tembor	8	3
Acatisia	5	4
Sedación	5	3
Somnolencia	5	2
Hipertonía	5	2
Babeo	2	0
Disartria	2	0
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	6	6
Dispepsia	5	2
Estreñimiento	4	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	2	<1
Análisis		
Aumento de peso	4	1

* Entre los 420 pacientes tratados con INVEGA®, 230 (55%) recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45%) recibieron INVEGA® en combinación con antidepresivos y/o estabilizantes del estado de ánimo.

Monoterapia frente a terapia combinada

Los diseños de los dos estudios doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo incluyó la opción para los sujetos de recibir antidepresivos (excepto, inhibidores de la monoaminoxidasa) y/o



estabilizadores del estado de ánimo (litio, valproato o lamotrigina). En la población de sujetos evaluados por seguridad, 230 (55%) sujetos recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45%) sujetos recibieron INVEGA® en combinación con antidepresivos y/o estabilizadores del estado de ánimo. Cuando se comparó estas 2 subpoblaciones, solo las náuseas ocurrieron a una mayor frecuencia ($\geq 3\%$ de diferencia) en sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia.

Reacciones adversas relacionada a la dosis

En el estudio controlado con placebo-, con dosis altas y bajas, de 6 semanas en pacientes adultos con trastorno esquizoafectivo, ocurrieron más frecuentemente, distonía, disartria y nasofaringitis (es decir, una diferencia de al menos 3%) en sujetos que recibieron dosis más altas de INVEGA® en comparación con los sujetos que recibieron dosis más bajas. La hipertensión ocurrió más frecuentemente en sujetos que recibieron dosis más bajas de INVEGA® en comparación con los sujetos que recibieron dosis más altas.

Otros datos de estudios clínicos

Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, los perfiles de reacción adversa de estos compuestos (incluyendo las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con paliperidona y/o risperidona en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas reportadas con paliperidona y/o risperidona por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA® en un conjunto de datos agrupados de 9 ensayos doble ciego, controlados con placebo, en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (8 en adultos y uno en sujetos adolescentes) son mostradas en la Tabla. 4.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas con paliperidona y/ risperidona por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA® en un conjunto de datos agrupado de 9 ensayos doble ciego, controlados con placebo en esquizofrenia y en trastorno esquizoafectivo (8 en adultos y 1 en sujetos adolescentes). Los términos dentro de cada Clase de Sistema/Órgano están ordenados alfabéticamente.

Clase sistema/órgano
Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones
Infección del trato respiratorio superior
Clase sistema/órgano
Reacción Adversa
Trastornos psiquiátricos
Insomnio*
Trastornos del sistema nervioso
Acatisia*, Distonía*, Parkinsonismo*
Trastornos gastrointestinales
Malestar estomacal, diarreas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Dolor musculoesquelético

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



* Insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio medio; Acatisia incluye: hiperquinesia, síndrome de las piernas inquietas, inquietud; Distonía incluye: blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótonos, espasmo facial, hipertonía, laringospasmo, contracciones musculares involuntarias, miotonía, oculogiración, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, risa sardónica, tetania, parálisis de la lengua, espasmo de la lengua, tortícolis, trismus; Parkinsonismo incluye: aquinesia, bradiquinesia, rigidez de rueda dentada, babeo, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, rigidez muscular, opresión muscular, rigidez musculoesquelética.

* Insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio medio; Acatisia incluye: hiperquinesia, síndrome de las piernas inquietas, inquietud; Distonía incluye: blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótonos, espasmo facial, hipertonía, laringospasmo, contracciones musculares involuntarias, miotonía, oculogiración, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, risa sardónica, tetania, parálisis de la lengua, espasmo de la lengua, tortícolis, trismus; Parkinsonismo incluye: aquinesia, bradiquinesia, rigidez de rueda dentada, babeo, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, rigidez muscular, opresión muscular, rigidez musculoesquelética.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas con paliperidona y/ risperidona por < 2% de los sujetos tratados con INVEGA® en un conjunto de datos agrupados de 9 ensayos doble ciego, controlados con placebo, en esquizofrenia y en trastorno esquizoafectivo (8 en adultos y 1 en sujetos adolescentes). Los términos dentro de cada clase de sistema/órgano están ordenados alfabéticamente.

Clase de sistema/órgano
Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones
Acarodermatitis, bronquitis, cistitis, infección del oído, influenza, onicomicosis, neumonía, infección del tracto respiratorio, sinusitis, tonsilitis, infección del tracto urinario.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Anemia, disminución del hematocrito, neutropenia, disminución del recuento de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmune
Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos
Hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Anorexia, incremento del colesterol en sangre, incremento de los triglicéridos en sangre, disminución del apetito, hiperglucemia, disminución de peso
Trastornos psiquiátricos
Anorgasmia, depresión, disminución de la libido, pesadillas, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso
Accidente cerebrovascular, convulsión*, alteración en la atención, mareo postural, disquinesia*, hipoestesia, pérdida de la conciencia, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, disquinesia tardía

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Clase de sistema/órgano
Reacción Adversa
Trastornos oculares
Conjuntivitis, ojo seco, incremento del lagrimeo, fotofobia
Trastornos del laberinto y del oído
Dolor de oído, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos
Bloqueo atrioventricular, bradicardia, trastorno de la conducción, electrocardiograma anormal, prolongación QT en el electrocardiograma, palpitaciones
Trastornos vasculares
Sofoco, hipertensión, hipotensión, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos, disnea, hiperventilación, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, sibilancias
Trastornos gastrointestinales
Queilitis, disfagia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, obstrucción intestinal, hinchazón de la lengua, dolor dental
Trastornos hepatobiliares
Incremento de la gama-glutamilttransferasa, incremento de la enzima hepática, incremento de las transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Acné, piel seca, Eczema, eritema, prurito, erupción, dermatitis seborréica, decoloración de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia, dolor de espalda, incremento de la creatina fosfoquinasa, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor del cuello
Trastornos renales y urinarios
Disuria, poliaquuria, incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Secreción mamaria, malestar en las mamas, congestión mamaria, trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual*, disfunción sexual, secreción vaginal
Trastornos generales
Incremento de la temperatura corporal, malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, trastornos de la marcha, edema*, piroxia, sed
Lesiones, intoxicación y complicaciones en el procedimiento
Caidas

Convulsión incluye: Convulsión de grand mal; Disquinesia incluye: atetosis, corea, coreoatetosis, trastorno del movimiento, contracciones musculares, mioclonía, Trastornos menstruales incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea, Edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema por picaduras.

Las reacciones adversas reportadas con risperidona paliperidona y/o en otros estudios clínicos, pero no reportados por sujetos tratados con INVEGA® (3-12 mg) en un conjunto de datos agrupados de 9 ensayos doble ciego, controlados con placebo en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (8 en adultos y 1 en sujetos adolescentes) son mostradas en la Tabla 6.

Las reacciones adversas reportadas con risperidona paliperidona y/o en otros estudios clínicos, pero no reportados por sujetos tratados con INVEGA® (3-12 mg) en un conjunto de datos agrupados de 9 ensayos doble ciego, controlados con placebo en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (8 en adultos y 1 en sujetos adolescentes) son mostradas en la Tabla 6.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Clase de sistema/ órgano
Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones
Infección ocular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Incremento del recuento de eosinófilos
Trastornos endocrinos
Glucosa en orina
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Hiperinsulinemia, polidipsia
Trastornos psiquiátricos
Afecto embotado, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso
Trastorno del equilibrio, trastorno cerebro-vascular, anomalías de la coordinación, disminución del nivel de conciencia, coma diabético, titubeo de la cabeza, síndrome neuroléptico maligno, sin respuesta a los estímulos.
Trastornos oculares
Trastorno del movimiento ocular, movimiento de los ojos, glaucoma, hiperemia ocular
Trastornos cardíacos
Síndrome de taquicardia postural ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, rales, congestión del tracto respiratorio
Trastornos gastrointestinales
Feculoma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción por el fármaco, hiperqueratosis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Postura anormal, rabdomiólisis
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Incremento de las mamas, retraso menstrual
Trastornos generales
Incremento de la temperatura, síndrome de abstinencia del fármaco, endurecimiento, malestar general

Ancianos

La seguridad de INVEGA® se evaluó en 81 sujetos ancianos con esquizofrenia (65 años de edad y mayores) que recibieron dosis flexibles (n = 76) o dosis fijas (n = 5) de INVEGA® en un rango de 3 a 12 mg una vez al día durante con una duración de hasta 6 semanas durante ensayos doble ciego, controlados con placebo. Aunque este conjunto de datos no permite una comparación sistemática directa entre los sujetos ancianos y los sujetos no ancianos, el perfil de seguridad fue similar en las dos poblaciones. Sin embargo, basado en estos datos limitados y consistentes con la práctica clínica general, no se puede descartar una mayor sensibilidad de los individuos mayores a las reacciones adversas.

Eventos de especial interés para la clase

Síntomas extrapiramidales (SEP). Los datos agrupados de 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, a dosis fija, de 6 semanas en esquizofrenia (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica), no mostraron diferencias en los SEP emergentes del tratamiento entre el placebo (11%) e INVEGA® a dosis de 3 y 6 mg (13% y 10%, respectivamente). Se observó SEP relacionada a la dosis con las dos dosis más altas de INVEGA® (25% y 26% con la dosis de 9 y 12 mg, respectivamente). Los SEP incluyeron un análisis agrupado de los siguientes términos: disquinesia, distonía, hiperquinesia, parkinsonismo y temblor. Los datos agrupados de 2 estudios

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas en sujetos con trastorno esquizoafectivo mostraron resultados similares.

Incremento de peso. En los datos agrupados de 3 estudios controlados con placebo, a dosis fija, de 6 semanas en adultos (ver sección Propiedades farmacodinámicas – Eficacia clínica) se compararon las proporciones de sujetos que cumplieron un criterio de incremento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal; revelando una incidencia similar del incremento de peso para INVEGA® 3 y 6 mg (7% y 6%, respectivamente) en comparación con el placebo (5%) y una mayor incidencia del incremento de peso para INVEGA® 9 mg y 12 mg (9% y 9%, respectivamente).

Se evaluó el incremento de peso en sujetos adolescentes con esquizofrenia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas y en un estudio de extensión abierta con una mediana de la duración de la exposición a INVEGA® de 182 días. En el estudio doble ciego, controlado con placebo, un mayor porcentaje de sujetos tratados con INVEGA® a dosis baja (6%), dosis media (13%) y dosis alta (13%) (ver sección Propiedades farmacológicas) presentó un incremento en el peso corporal de $\geq 7\%$ desde el estado basal en comparación con los sujetos tratados con el placebo (2%). En el estudio abierto, a largo plazo la proporción del total de sujetos tratados con INVEGA® con un incremento en el peso corporal de $\geq 7\%$ desde el estado basal fue 33%. Cuando se trata a los pacientes adolescentes con INVEGA®, se debe evaluar el incremento de peso respecto al esperado con el crecimiento normal. Cuando se toma en consideración la mediana de la duración de la exposición a INVEGA® en el estudio abierto (182 días) junto con el crecimiento normal esperado en esta población, una evaluación de las puntuaciones estandarizadas respecto a los datos normativos proporciona una medición clínicamente más relevante de los cambios en el peso. El cambio promedio desde el estado basal abierto hasta el punto final en la puntuación estandarizada para el peso fue 0.1 (4% por encima de la mediana de los datos normativos). Basado en la comparación con los datos normativos, estos cambios no se consideran ser clínicamente significativos.

En los datos agrupados de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo (ver sección Propiedades farmacodinámicas- Eficacia clínica), un porcentaje mayor de sujetos tratados con INVEGA® (5%) presentó un incremento en el peso corporal de $\geq 7\%$ en comparación con los sujetos tratados con el placebo (1%). En el estudio que analizó los grupos con dosis altas y dosis bajas, el incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue de 3% en el grupo con dosis baja, 7% en el grupo con dosis alta y 1% en el grupo con el placebo.

Pruebas de laboratorio: prolactina sérica. Basado en los datos agrupados de los 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, de 6 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas - Eficacia clínica), se observaron incrementos de la prolactina sérica en sujetos de ambos géneros que recibieron

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INVEGA®. Los incrementos máximos promedio de las concentraciones de prolactina sérica se observaron generalmente el día 15 del tratamiento, pero permanecieron por encima de los niveles basales en el punto final del estudio.

Ensayos clínicos: reacciones adversas en un estudio controlado con placebo a largo plazo

La seguridad de INVEGA® también se evaluó en un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto con INVEGA® en adultos con esquizofrenia (ver sección Propiedades farmacodinámicas - Eficacia clínica). En general, los tipos, las frecuencias y las severidades de las reacciones adversas reportadas durante la fase inicial abierta de 14 semanas de este estudio fueron comparables a las reportadas en los estudios controlados con placebo, a dosis fijas, de 6 semanas. Las reacciones adversas reportadas durante la fase doble ciego a largo plazo de este estudio fueron similares en tipo y severidad a las observadas en la fase inicial abierta de 14 semanas, pero ocurrieron en frecuencias generalmente más bajas.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante ensayos clínicos y descritos anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y/o risperidona (Tabla 7). En la tabla las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10000$, incluyendo casos aislados

Desconocida No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la tabla 7 se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia basada en tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y/o risperidona por categoría de frecuencia estimada de tasas de reportes espontáneos con paliperidona

Trastornos del sistema linfático y de la sangre	
Muy raro	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	
Desconocida	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy raro	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Desconocida	Intoxicación hídrica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Catatonía, manía, sonambulismo
Desconocido	Trastorno alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Disgeusia
Trastornos oculares	
Desconocido	Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Fibrilación atrial
Trastorno vascular	
Muy raro	Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Pancreatitis
Muy raro	Ileo
Trastornos hepatobiliares	
Desconocido	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raro	Angioedema
Muy raro	Alopecia
Desconocido	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica
Trastorno renal y urinario	
Muy raro	Retención urinaria
Condiciones en el embarazo, puerperio y perinatal	
Muy raro	Síndrome de abstinencia al fármaco neonatal
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama	
Muy raro	Priapismo
Trastornos generales	
Muy raro	Hipotermia

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de advertencias y precauciones la siguiente información:

- **Hiperprolactinemia**

Como otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D2, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación persiste durante la administración crónica.

La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con la risperidona, un fármaco que se asocia con niveles más altos de prolactina que otros fármacos antipsicóticos. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que da lugar a una reducción de la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos como masculinos. Se han notificado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina.

La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en mujeres como en hombres. Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de prolactina in vitro, un factor de



importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama detectado previamente.

▪ **Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. INVEGA® y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

3.1.9.2 IMATION PISA

Expediente : 20190294
Radicado : 20201186543
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Laboratorio Pisa S.A

Composición: Cada vial contiene 1 g de Cefepima

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y grupo etario para el producto de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Dosificación y grupo etario:

Posología en adultos

Las dosis recomendadas en adultos y las vías de administración se presentan en la tabla siguiente para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 60 mL/min. Administrar Cefepima Inyección por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos.

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección de en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) mayor de 60 mL/min

Lugar y tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Adultos			

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Neumonía moderada a severa debida a <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> o especies de <i>Enterobacter</i>	1-2 g IV	Cada 8-12 horas	10
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril	2 g IV	Cada 8 horas	7†
Infecciones leves a moderadas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i>	0,5-1 g IV	Cada 12 horas	7-10
Infecciones severas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones moderadas a severas de la piel y de la estructura cutánea no complicadas debidas a <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por <i>E. coli</i> , estreptococos del grupo viridans, <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> , especies de <i>Enterobacter</i> o <i>B. fragilis</i>	2 g IV	Cada 8-12 horas	7-10

* Con *Pseudomonas aeruginosa*, usar 2 g IV cada 8 horas

† O hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes que estén afebriles pero permanecen neutropénicos durante más de 7 días, deberá reevaluarse frecuentemente la necesidad de continuar con el tratamiento antimicrobiano.

Pacientes pediátricos (2 meses a 16 años)

En pacientes pediátricos la dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes pediátricos de hasta 40 kg de peso para las duraciones mencionadas anteriormente con los adultos es:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- 50 mg por kg por dosis, administrados cada 12 horas para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas y neumonía.
- Para la neumonía moderada a severa debida a *P. aeruginosa*, administrar 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas.
- 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril.

Cefepima Inyección sólo debe utilizarse con pacientes pediátricos que requieran la dosis completa de 2 gramos y no cualquier fracción de la misma.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min deberá ajustarse la dosis de Cefepima Inyección para compensar la menor proporción de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima Inyección en estos pacientes debería ser la misma que la de los pacientes con un ACr mayor de 60 mL/min, excepto en pacientes que reciben hemodiálisis. En la Tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de la Cefepima Inyección en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando solamente se disponga de la creatinina sérica, se puede emplear la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault) para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado constante de la función renal:

$$\text{Hombres:} \quad \frac{\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)}}{\text{de}} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x valor anterior

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) menor o igual 60 mL/min

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado			
Más de 60	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30–60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11–29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPCA	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1, luego 500 mg cada 24 horas después			1 g cada 24 horas

* En los días de hemodiálisis Cefepima Inyección debería administrarse tras la hemodiálisis. Siempre que sea posible, la inyección de cefepima debería administrarse a la misma hora cada día.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), Cefepima Inyección puede administrarse en las dosis recomendadas con un intervalo de 48 horas.

En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis será eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas. La dosis de Cefepima Inyección para pacientes en hemodiálisis es de 1 g el día 1, seguido por 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 g cada 24 horas.

Cefepima Inyección debe administrarse a la misma hora cada día, una vez finalizado el tratamiento en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con deterioro de la función renal; no obstante, dado que las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son similares para pacientes pediátricos y adultos, para los pacientes pediátricos se recomiendan cambios en el régimen de dosis proporcionales a los realizados en los adultos (véanse las tablas anteriores).

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto allegado mediante radicado No. 20201186543 del 13/10/2021, la Sala evidencia que el interesado debe:

- Ajustar el inserto, en el sentido de mantener únicamente la información que corresponde al producto Cefepima 1g polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, expediente 2090294, por cuanto presenta información para otras concentraciones del producto del mismo titular que no ha sido aprobadas por este Instituto. El interesado puede presentar solicitud para las otras concentraciones pagando la tarifa correspondiente y allegando los soportes.
- Ajustar en la tabla “preparación de las soluciones”, la información de concentración de la solución final porque para un volumen final de 11mL no se obtiene una concentración de 100mg/mL del producto tenga en cuenta que es información de seguridad y eficacia para la administración.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Con el fin de tener mayor claridad, separar las contraindicaciones de las advertencias y precauciones, manteniéndolos como dos (2) ítems independientes con su respectiva información. Lo anterior de acuerdo con los Lineamientos para elaboración y armonización de INSERTOS/IPP emitidos por este instituto en la Guía para la presentación de Modificaciones al Registro Sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Mantener en la sección de contraindicaciones, lo siguiente: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, o a cualquier otro componente del producto, embarazo, lactancia, niños menores de 2 meses.
- Ajustar el ítem de advertencias y precauciones, de acuerdo con el concepto emitido en Acta No. 03 de 2017 numeral 3.3.4 Segunda Parte SEM y Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.2 SEM, y con la información de seguridad disponible para el principio activo/producto de la referencia, quedando así:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepima Inyección, se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. En el caso de que se administre este producto a pacientes sensibles a la penicilina, mantener supervisión clínica ya que se ha documentado hipersensibilidad cruzada con medicamentos antibacterianos betalactámicos y puede producirse en hasta el 10% de los pacientes con historial de alergia a la penicilina. En el caso de que se produzca una reacción alérgica con Cefepima Inyección, suspender el tratamiento y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Neurotoxicidad

Es posible que atraviese la barrera hematoencefálica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal.

En caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.

Se han documentado casos de pacientes que han presentado signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad. La mayoría de ellos se produjo en pacientes con insuficiencia renal a quienes no se les realizó un ajuste adecuado de la dosis. Sin

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



embargo, se han producido algunos casos de neurotoxicidad en pacientes a quienes se les ajustó adecuadamente la dosis de acuerdo a su grado de insuficiencia renal.

En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron tras suspender la administración de cefepima y/o después de la hemodiálisis. En caso de que se produzca neurotoxicidad asociada con cefepima, suspender la administración de cefepima y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de cefepima en ausencia de una presunta o probada infección bacteriana o para una indicación profiláctica redunde en algún beneficio al paciente, aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Como ocurre con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la constante evaluación del estado del paciente. En caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas adecuadas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Adicionar el ítem de interacciones con la siguiente información, de acuerdo con el concepto emitido en Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.2 SEM y con la información de seguridad disponible para el principio activo/producto de la referencia. Lo anterior teniendo en cuenta que es importante para conocimiento del paciente/profesional, y siguiendo los Lineamientos para elaboración y armonización de INSERTOS/IPP emitidos por este instituto en la Guía para la presentación de Modificaciones al Registro Sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.**

Interacciones:

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquellos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

- **Considerando que es información de seguridad importante para conocimiento del paciente/profesional y siguiendo con los Lineamientos para elaboración y armonización de INSERTOS/IPP emitidos por este instituto en la Guía para la presentación de Modificaciones al Registro Sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos; adicionar el ítem de reacciones adversas con la evidencia reportada tras el uso del producto de la referencia o siguiendo el concepto emitido en Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.2 SEM.**
- **Ajustar la posología a la mencionada en el presente concepto.**

3.1.9.3 HIDERAX S® 50 MG

Expediente : 3277
Radicado : 20211030775

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 22/02/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Hidroxicina Clorhidrato 50mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:
Antihistaminico. Sedante hipnotico

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes, tratamientos con inhibidores de la MAO. Adminístrese con precaución a pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática. puede producir somnolencia, por lo tanto se deben evitar las actividades que requieran ánimo vigilante. Embarazo. Potencializa el efecto de los analgésicos, el alcohol. y otros depresores del sistema nervioso central. La tableta no debe ser fraccionada para fines de dosificación o posología. el uso de hidroxicina está contraindicado en pacientes con: prolongación del intervalo QT congénito o adquirido. Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo qt (por ej. enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokalemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo qt del electrocardiograma o torsade de pointes).

Advertencias: no se recomienda utilizar hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg. se debe administrar hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar: en adultos: 100 mg/día, en niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día. contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea. Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

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 y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión Información Farmacológica – Hiderax S. Version 2 allegado mediante radicado 20211030775

Nueva dosificación y grupo etario:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Prurito

50 mg por vía oral 2 – 3 veces al día Rinitis alérgica estacional

50 mg por vía oral 3 veces al día

Sedación, Adyuvante 50 a 100 mg por vía oral

Nuevas reacciones adversas:

Piel : el clorhidrato de hidroxicina oral se asocia con erupciones medicamentosas fijas en los informes posteriores a la comercialización. Los efectos secundarios notificados con la administración de clorhidrato de hidroxicina suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

Anticolinérgico: Sequedad de boca.

Sistema nervioso central: la somnolencia suele ser transitoria y puede desaparecer a los pocos días de continuar el tratamiento o al reducir la dosis. Se ha informado de actividad motora involuntaria que incluye casos raros de temblores y convulsiones, generalmente con dosis considerablemente más altas que las recomendadas. No se ha informado depresión respiratoria clínicamente significativa a las dosis recomendadas. En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Cuerpo como un todo: reacción alérgica.

Sistema nervioso: dolor de cabeza.

Psiquiátrico: Alucinaciones.

Piel prurito, erupción cutánea, urticaria.

Nuevas interacciones:

La acción potenciadora de hidroxicina debe considerarse cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el sistema nervioso central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

El alcohol también potencia los efectos de hidroxicina.

Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.

El tratamiento con Hidroxicina se debe suspender al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe evitar la administración simultánea de hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

En ratas, hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsiva de la fenitoína.

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.

Hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con sustratos CYP2D6.

Hidroxicina no tiene un efecto inhibidor a 100 μ M sobre las isoformas 1A1 y 1A6 de la UDP-glucuronil transferasa en microsomas de hígado humano. Inhibe las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P450 a concentraciones (IC_{50} : de 103 a 140 μ M; de 46 a 52 μ g/ml) por encima del pico de concentración plasmática. Por ello, es poco probable que hidroxicina altere el metabolismo de los fármacos que son sustratos de estas enzimas. El metabolito cetirizina a 100 μ M no tiene un efecto inhibidor sobre el citocromo P450 del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

Asociaciones contraindicadas

La administración conjunta de hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina e hidroxiclороquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxicina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

Sin embargo, cuando solo se inhibe una ruta del metabolismo, la otra ruta puede compensarlo parcialmente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión Información Farmacológica – Hiderax S. Version 2 allegado mediante radicado 20211030775**

Nueva dosificación y grupo etario:

Prurito

50 mg por vía oral 2 – 3 veces al día Rinitis alérgica estacional

50 mg por vía oral 3 veces al día

Sedación, Adyuvante 50 a 100 mg por vía oral

Nuevas reacciones adversas:

Piel : el clorhidrato de hidroxicina oral se asocia con erupciones medicamentosas fijas en los informes posteriores a la comercialización. Los efectos secundarios notificados con la administración de clorhidrato de hidroxicina suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

Anticolinérgico: Sequedad de boca.

Sistema nervioso central: la somnolencia suele ser transitoria y puede desaparecer a los pocos días de continuar el tratamiento o al reducir la dosis. Se ha informado de actividad motora involuntaria que incluye casos raros de temblores y convulsiones, generalmente con dosis considerablemente más altas que las recomendadas. No se ha informado depresión respiratoria clínicamente significativa a las dosis recomendadas. En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Cuerpo como un todo: reacción alérgica.

Sistema nervioso: dolor de cabeza.

Psiquiátrico: Alucinaciones.

Piel prurito, erupción cutánea, urticaria.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

La acción potenciadora de hidroxicina debe considerarse cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el sistema nervioso central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

El alcohol también potencia los efectos de hidroxicina.

Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.

El tratamiento con Hidroxicina se debe suspender al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

Se debe evitar la administración simultánea de hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

En ratas, hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsiva de la fenitoína.

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.

Hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con sustratos CYP2D6.

Hidroxicina no tiene un efecto inhibitor a 100 μ M sobre las isoformas 1A1 y 1A6 de la UDP-glucuronil transferasa en microsomas de hígado humano. Inhibe las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P450 a concentraciones (IC_{50} : de 103 a 140 μ M; de 46 a 52 μ g/ml) por encima del pico de concentración plasmática. Por ello, es poco probable que hidroxicina altere el metabolismo de los fármacos que son sustratos de estas enzimas. El metabolito cetirizina a 100 μ M no tiene un efecto inhibitor sobre el citocromo P450 del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

Asociaciones contraindicadas

La administración conjunta de hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina e hidroxiclороquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacin, moxifloxacin), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxicina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

Sin embargo, cuando solo se inhibe una ruta del metabolismo, la otra ruta puede compensarlo parcialmente.

3.1.9.4 HIDERAX®

Expediente : 52353
Radicado : 20211030956
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada mililitro de solución oral contiene Hidroxicina Clorhidrato 10mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Antihistaminico, sedante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo. Evítese conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. el uso de hidroxicina está contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido. Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias: no se recomienda utilizar hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg. Se debe administrar hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar: en adultos: 100 mg/día. En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día. Contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Precauciones: deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

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 y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión Información Farmacológica – Hiderax 10mg/mL. Version 2. allegado mediante radicado 20211030956

Nueva dosificación y grupo etario:

Urticaria y prurito:

1 – 2 mg/ Kg de peso al día repartidos en varias tomas (2 – 4 gotas / Kg de peso). En niños de hasta 40 Kg de peso la dosis máxima diaria es de 2 mg/Kg.

Premedicación sedante preanestésica:

0.6 mg/ Kg de peso una hora antes del procedimiento, puede emplearse una dosis de 0.6 mg/Kg la noche anterior a la cirugía.

Nuevas reacciones adversas:

Piel: el clorhidrato de hidroxicina oral se asocia con erupciones medicamentosas fijas en los informes posteriores a la comercialización. Los efectos secundarios notificados con la administración de clorhidrato de hidroxicina suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

Anticolinérgico: Sequedad de boca.

Sistema nervioso central: la somnolencia suele ser transitoria y puede desaparecer a los pocos días de continuar el tratamiento o al reducir la dosis. Se ha informado de actividad motora involuntaria que incluye casos raros de temblores y convulsiones, generalmente con dosis considerablemente más altas que las recomendadas. No se ha informado depresión respiratoria clínicamente significativa a las dosis recomendadas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Cuerpo como un todo: reacción alérgica.

Sistema nervioso: dolor de cabeza. Psiquiátrico: Alucinaciones.

Piel prurito, erupción cutánea, urticaria.

Nuevas interacciones:

La acción potenciadora de hidroxicina debe considerarse cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el sistema nervioso central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

El alcohol también potencia los efectos de hidroxicina.

Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.

El tratamiento con Hidroxicina se debe suspender al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

Se debe evitar la administración simultánea de hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

En ratas, hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsiva de la fenitoína.

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.

Hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con sustratos CYP2D6.

Hidroxicina no tiene un efecto inhibitor a 100 μ M sobre las isoformas 1A1 y 1A6 de la UDP-glucuronil transferasa en microsomas de hígado humano. Inhibe las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P450 a concentraciones (IC_{50} : de 103 a 140 μ M; de 46 a 52 μ g/ml) por encima del pico de concentración plasmática. Por ello, es poco probable que hidroxicina altere el metabolismo de los fármacos que son sustratos de estas enzimas. El metabolito cetirizina a 100 M no tiene un efecto inhibitor sobre el citocromo P450 del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Asociaciones contraindicadas

La administración conjunta de hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarritmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina e hidroxicloroquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacin, moxifloxacin), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas.

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxicina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

Sin embargo, cuando solo se inhibe una ruta del metabolismo, la otra ruta puede compensarlo parcialmente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir Versión Información Farmacológica – Hiderax 10mg/mL. Version 2. allegado mediante radicado 20211030956**

Nueva dosificación y grupo etario:

Urticaria y prurito:

1 – 2 mg/ Kg de peso al día repartidos en varias tomas (2 – 4 gotas / Kg de peso). En niños de hasta 40 Kg de peso la dosis máxima diaria es de 2 mg/Kg.

Premedicación sedante preanestésica:

0.6 mg/ Kg de peso una hora antes del procedimiento, puede emplearse una dosis de 0.6 mg/Kg la noche anterior a la cirugía.

Nuevas reacciones adversas:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Piel: el clorhidrato de hidroxicina oral se asocia con erupciones medicamentosas fijas en los informes posteriores a la comercialización. Los efectos secundarios notificados con la administración de clorhidrato de hidroxicina suelen ser de naturaleza leve y transitoria.

Anticolinérgico: Sequedad de boca.

Sistema nervioso central: la somnolencia suele ser transitoria y puede desaparecer a los pocos días de continuar el tratamiento o al reducir la dosis. Se ha informado de actividad motora involuntaria que incluye casos raros de temblores y convulsiones, generalmente con dosis considerablemente más altas que las recomendadas. No se ha informado depresión respiratoria clínicamente significativa a las dosis recomendadas.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Cuerpo como un todo: reacción alérgica.

Sistema nervioso: dolor de cabeza. **Psiquiátrico:** Alucinaciones.

Piel prurito, erupción cutánea, urticaria.

Nuevas interacciones:

La acción potenciadora de hidroxicina debe considerarse cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el sistema nervioso central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

El alcohol también potencia los efectos de hidroxicina.

Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.

El tratamiento con Hidroxicina se debe suspender al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

Se debe evitar la administración simultánea de hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

En ratas, hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsiva de la fenitoína.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.

Hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con sustratos CYP2D6.

Hidroxicina no tiene un efecto inhibidor a 100 μ M sobre las isoformas 1A1 y 1A6 de la UDP-glucuronil transferasa en microsomas de hígado humano. Inhibe las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P450 a concentraciones (IC_{50} : de 103 a 140 μ M; de 46 a 52 μ g/ml) por encima del pico de concentración plasmática. Por ello, es poco probable que hidroxicina altere el metabolismo de los fármacos que son sustratos de estas enzimas. El metabolito cetirizina a 100 M no tiene un efecto inhibidor sobre el citocromo P450 del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

Asociaciones contraindicadas

La administración conjunta de hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina e hidroxiquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas.

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxicina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

Sin embargo, cuando solo se inhibe una ruta del metabolismo, la otra ruta puede compensarlo parcialmente.



3.1.9.5 LEVOFLOXACINO 750 MG TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20101850
Radicado : 20191060886 / 20211032042
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada Tableta contiene Levofloxacin Hemihidrato equivalente a 750 mg de Levofloxacin base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014190 emitido en el Acta 17 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20211032042

Nueva dosificación y grupo etario

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posología y forma de administración

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

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

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacinó son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica (según la gravedad)	Duración del tratamiento (según la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 – 14 días
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7 – 14 días
Cistitis no complicadas	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Ántrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

Una dosis de 750 mg una vez al día durante 7 a 14 días puede utilizarse para infecciones complicadas de la piel y para neumonía adquirida en el hospital.

Puede administrarse en un periodo más corto, una dosis de 750 mg una vez al día durante 5 días para la neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis bacteriana aguda, infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda.

Poblaciones especiales

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

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

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Levofloxacinó tabletas recubiertas se deben tomar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Pueden tomarse durante o entre las comidas. No fraccionar con fines de dosificación.

Levofloxacinó tabletas recubiertas deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de productos que contengan magnesio, aluminio, hierro o zinc o de sucralfato ya que podría reducirse su absorción.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014190 emitido en el Acta 17 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Información para Prescribir CO_LEVOFLOXACINO_TAB REC_500MG-750MG_PI_L. Revisión 02/2021 allegada mediante radicado 20211032042

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Información para Prescribir CO_LEVOFLOXACINO_TAB REC_500MG-750MG_PI_L. Revisión 02/2021 allegada mediante radicado 20211032042

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacin son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica (según la gravedad)	Duración del tratamiento (según la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 – 14 días
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 – 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7 – 14 días
Cistitis no complicadas	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	500 mg una o dos veces al día	7 – 14 días
Ántrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

Una dosis de 750 mg una vez al día durante 7 a 14 días puede utilizarse para infecciones complicadas de la piel y para neumonía adquirida en el hospital.

Puede administrarse en un periodo más corto, una dosis de 750 mg una vez al día durante 5 días para la neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis bacteriana aguda, infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Levofloxacinó tabletas recubiertas se deben tomar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Pueden tomarse durante o entre las comidas. No fraccionar con fines de dosificación.

Levofloxacinó tabletas recubiertas deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de productos que contengan magnesio, aluminio, hierro o zinc o de sucralfato ya que podría reducirse su absorción.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.1.9.6 NOXAFIL® TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Expediente : 20064520
Radicado : 20211031665
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene Posaconazol micronizado 100mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación retardada

Indicaciones

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral están indicadas para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas, incluyendo levaduras y mohos, en pacientes de 13 años de edad o mayores, que están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o con trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés).

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral están indicados para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. la refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. la refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fungémicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

coccidioidomycosis

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto. aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos cyp3a4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo qt y en raras ocasiones "torsade de pointes". La co-administración con inhibidores de hmg-coa reductasa que son metabolizados en primer lugar por el cyp3a4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis.

Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. la administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

hipersensibilidad: no existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: en estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la alt, la ast, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). la elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamento. en casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo qt: algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo qt. los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ecg en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo qtc. de todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo qtc y que sean metabolizados a través de la cyp3a4.

Alteraciones electrolíticas: las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitoreadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de vincristina: la administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico.

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 y grupo etario
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 032019 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211031665
- Información para prescribir Versión 032019 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211031665

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

General

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada puede ser administrado sin tener en cuenta el consumo de un alimento.

Instrucciones importantes de administración para Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El médico prescriptor debe seguir las instrucciones específicas de dosificación para cada formulación. Las tabletas recubiertas de liberación retardada y la Suspensión Oral no son para ser utilizadas de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación.

Dosis y Duración

Tabla 1. Dosis Recomendada para Noxafil® Tabletts recubiertas de liberación retardada de acuerdo a la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de Infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis debe ser tomada sin
	tener en cuenta el consumo de alimentos. La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mielogénica aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Noxafil® debe iniciar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar por 7 días después de que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm ³ .
Infecciones fúngicas Invasivas Refractarias (IFI, por sus siglas en inglés) / Pacientes con IFI Intolerantes a la Terapia de Primera Línea.	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. La duración del tratamiento debe estar basada en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la
Coccidioidomicosis	inmunosupresión y la respuesta clínica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Candidiasis Esofágica refractaria	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis puede ser tomada sin tener en cuenta el consumo de alimentos. La duración del tratamiento debe estar basada en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
-----------------------------------	---

Uso en pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en disfunción renal, pues posaconazol no tiene eliminación renal significativa y no se espera que la insuficiencia renal grave cause algún efecto sobre la farmacocinética de este y no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: Existen datos limitados acerca de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. En el escaso número de pacientes estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un incremento de la vida media con una disminución de la función hepática.

Uso en pediatría: La seguridad y la eficacia en adolescentes y niños por debajo de los 13 años de edad no han sido establecidas.

Método de Administración

No intercambiabilidad entre Noxafil® Tabletadas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral

Noxafil® Tabletadas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral no se deben usar intercambiablemente debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Por lo tanto siga las recomendaciones de dosificación específicas para cada una de las formulaciones.

Noxafil® Tabletadas recubiertas de liberación retardada está previsto solamente para administración oral.

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada debe ser tragado entero, y no ser dividido, triturado o masticado.

Nuevas advertencias y precauciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la discontinuación del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QTc. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Trastornos Electrolíticos: Los trastornos electrolíticos, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser vigilados y corregidos si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Tabletas recubiertas de liberación retardada:

La seguridad de las tabletas de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT (por sus siglas en inglés). El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada (300 mg una vez al día), fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa más frecuentemente reportada que lleva a la discontinuación de las tabletas de posaconazol 300 mg una vez al día fueron las náuseas.

Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral:

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 6 meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 12 meses.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la concentración alterada de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea y vómito. Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para la profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Eventos adversos poco comunes y raros, medicamento relevantes relacionados con el tratamiento reportados durante los ensayos clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido la insuficiencia suprarrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, se han notificado casos raros de torcida de puntas en pacientes tratados con posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto contra huésped.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), Reportadas en Estudios de Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 2.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 2. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAES), Reportadas en Pacientes Tratados con Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral por Sistema Corporal Incluye todas las TRAES con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático Común:	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
Trastornos hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Común:	Erupción, prurito
Trastornos generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Experiencia poscomercialización

La siguiente experiencia adversa poscomercialización ha sido reportada:
Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Los Antagonistas del Receptor H2, los Inhibidores de la Bomba de Protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y los Antiácidos:

Posaconazol Tabletadas recubiertas de liberación retardada:

No se observó ningún efecto clínicamente relevante cuando se administró posaconazol tabletadas recubiertas de liberación retardada de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H2, o con inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajuste de dosis de posaconazol tabletadas cuando se administre Posaconazol tabletadas recubiertas de liberación retardada concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H2, o con inhibidores de la bomba de protones.

Agentes de Motilidad gastrointestinal

Posaconazol tabletadas recubiertas de liberación retardada:

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando posaconazol tabletadas recubiertas de liberación retardada fue administrado concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajuste de la dosis de posaconazol tabletadas recubiertas de liberación retardada cuando es administrado de forma concomitante con metoclopramida.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas del posaconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra posaconazol y loperamida de forma concomitante.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Glipizida: (dosis única de 10 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la $C_{máx}$ o el AUC del posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las infecciones fúngicas intercurrentes. La administración repetida de dosis de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral una vez al día en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: La mayoría de alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con reacciones adversas serias (ver 5.2. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso). Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias. Por lo tanto, reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina que no tengan otra opción alternativa de tratamiento antifúngico.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200 mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (por ejemplo, a tres cuartas partes de la dosis actual). De

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ahí en adelante, los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la discontinuación del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

Tacrolimus: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/Kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (por ejemplo, aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la discontinuación del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis de tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración repetida de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la $C_{\max}$ y AUC del sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con supervisión frecuente de las concentraciones valle de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser determinadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la discontinuación del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus como corresponda.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda supervisar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles incrementados de rifabutina (por ejemplo, uveitis).

Midazolam: La administración repetida de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el $C_{\max}$ y el AUC del midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1,3 y 4,6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el $C_{\max}$ y AUC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el $C_{\max}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg de dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodiacepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina o indinavir cuando se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administraron con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. La administración repetida de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. La administración repetida de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una supervisión frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4: La administración repetida de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg suspensión oral una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. La administración concomitante de posaconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una supervisión frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Digoxina: La administración de otros azoles ha sido asociada con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de Digoxina y los niveles de digoxina necesitan ser supervisados cuando se inicia o se suspende el tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas: No se requieren ajustes de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando la glipizida se administró junto con posaconazol. Las concentraciones de glucosa deben controlarse de acuerdo con el estándar de atención actual para pacientes con diabetes cuando posaconazol se administra de forma conjunta con glipizida.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

General

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada puede ser administrado sin tener en cuenta el consumo de un alimento.

Instrucciones importantes de administración para Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y **Noxafil®** suspensión oral

El médico prescriptor debe seguir las instrucciones específicas de dosificación para cada formulación. Las tabletas recubiertas de liberación retardada y la Suspensión Oral no son para ser utilizadas de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación.

Dosis y Duración

Tabla 1. Dosis Recomendada para Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada de acuerdo a la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de Infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis debe ser tomada sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mielogénica aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Noxafil® debe iniciar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar por 7 días después de que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm³.
Infecciones fúngicas Invasivas Refractarias (IFI, por sus siglas en inglés) / Pacientes con IFI Intolerantes a la Terapia de Primera Línea.	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. La duración del tratamiento debe estar basada en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Coccidioidomicosis	
Candidiasis Esofágica refractaria	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis puede ser tomada sin tener en cuenta el consumo de alimentos. La duración del tratamiento debe estar basada en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en disfunción renal, pues posaconazol no tiene eliminación renal significativa y no se espera que la insuficiencia renal grave cause algún efecto sobre la farmacocinética de este y no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: Existen datos limitados acerca de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. En el escaso número de pacientes estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un incremento de la vida media con una disminución de la función hepática.

Uso en pediatría: La seguridad y la eficacia en adolescentes y niños por debajo de los 13 años de edad no han sido establecidas.

Método de Administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No intercambiabilidad entre Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral no se deben usar intercambiablemente debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Por lo tanto siga las recomendaciones de dosificación específicas para cada una de las formulaciones.

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada está previsto solamente para administración oral.

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada debe ser tragado entero, y no ser dividido, triturado o masticado.

Nuevas advertencias y precauciones:

Monitorización de la función hepática: Las pruebas de la función hepática se deben evaluar al inicio del tratamiento con posaconazol y durante el transcurso del mismo. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con Noxafil se deben controlar de forma rutinaria para vigilar el desarrollo de un daño hepático más grave. La atención al paciente debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina). Debe considerarse la suspensión de Noxafil si los signos y síntomas clínicos indican desarrollo de una hepatopatía.

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la discontinuación del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QTc. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Trastornos Electrolíticos: Los trastornos electrolíticos, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser vigilados y corregidos si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Tabletas recubiertas de liberación retardada:

La seguridad de las tabletas de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT (por sus siglas en inglés). El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada (300 mg una vez al día), fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa más frecuentemente reportada que lleva a la discontinuación de las tabletas de posaconazol 300 mg una vez al día fueron las náuseas.

Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral:

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



posaconazol durante ≥ 6 meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 12 meses.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la concentración alterada de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea y vómito. Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para la profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Eventos adversos poco comunes y raros, medicamento relevantes relacionados con el tratamiento reportados durante los ensayos clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido la insuficiencia suprarrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, se han notificado casos raros de torcida de puntas en pacientes tratados con posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto contra huésped.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), Reportadas en Estudios de Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs), Reportadas en Pacientes Tratados con Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral por Sistema Corporal Incluye todas las TRAEs con incidencia de igual o mayor al 1% Común ($>1/100$, $<1/10$)	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático Común:	Neutropenia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
Trastornos hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Común:	Erupción, prurito
Trastornos generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Experiencia poscomercialización

La siguiente experiencia adversa poscomercialización ha sido reportada:
Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo

Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Los Antagonistas del Receptor H2, los Inhibidores de la Bomba de Protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y los Antiácidos:

Posaconazol Tabletas recubiertas de liberación retardada:

No se observó ningún efecto clínicamente relevante cuando se administró posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H2, o con inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajuste de dosis de posaconazol tabletas cuando se administre Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H2, o con inhibidores de la bomba de protones.

Agentes de Motilidad gastrointestinal

Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada:

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada fue administrado concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajuste de la dosis de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada cuando es administrado de forma concomitante con metoclopramida.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas del posaconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra posaconazol y loperamida de forma concomitante.

Glipizida: (dosis única de 10 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC del posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las



infecciones fúngicas intercurrentes. La administración repetida de dosis de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la $C_{\max}$ y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral una vez al día en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: La mayoría de alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con reacciones adversas serias (ver 5.2. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso). Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias. Por lo tanto, reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina que no tengan otra opción alternativa de tratamiento antifúngico.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200 mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (por ejemplo, a tres cuartas partes de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la discontinuación del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

Tacrolimus: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/Kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ser reducida (por ejemplo, aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la discontinuación del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis de tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración repetida de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la $C_{\max}$ y AUC del sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con supervisión frecuente de las concentraciones valle de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser determinadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la discontinuación del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus como corresponda.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda supervisar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles incrementados de rifabutina (por ejemplo, uveítis).

Midazolam: La administración repetida de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el $C_{\max}$ y el AUC del midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1,3 y 4,6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el $C_{\max}$ y AUC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el $C_{\max}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg de dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodiacepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos



de estos agentes antirretrovirales. La administración repetida de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. La administración repetida de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una supervisión frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4: La administración repetida de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg suspensión oral una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. La administración concomitante de posaconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una supervisión frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Digoxina: La administración de otros azoles ha sido asociada con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de Digoxina y los niveles de digoxina necesitan ser supervisados cuando se inicia o se suspende el tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas: No se requieren ajustes de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando la glipizida se administró junto con posaconazol. Las concentraciones de glucosa deben controlarse de acuerdo con el estándar de atención actual para pacientes con diabetes cuando posaconazol se administra de forma conjunta con glipizida.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto Versión 032019 fecha de revisión diciembre 2020 y la Información para prescribir Versión 032019 fecha de revisión diciembre 2020 al presente concepto.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9.7 PROFENID® JARABE.

Expediente : 19904774
Radicado : 20211033394
Fecha : 24/02/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100ml de jarabe contiene Ketoprofeno 100mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Alivio sintomático de la fiebre y/o dolor en niños entre los seis meses y los once años de edad.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros aines o a sus excipientes, tales como ataques de asma u otro tipo de reacciones alérgicas. En estos pacientes se han reportado reacciones anafilácticas graves, raramente fatales.

Ketoprofeno también está contraindicado en los siguientes casos:

- * Falla cardíaca grave.
- * Úlcera péptica/hemorrágica activa o antecedentes de la misma.
- * Historia de perforación o sangrado gastrointestinal, relacionados a terapias previas con aines.
- * Insuficiencia hepática grave.
- * Insuficiencia renal grave
- * Tercer trimestre de embarazo.
- * Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- * Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- * Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes
- * Pacientes menores de seis meses de edad.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias

*Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

*Insuficiencia hepática moderada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



*Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina y derivados cumarínicos.

*Reacciones gastrointestinales; se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como la aspirina o nicorandil. hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: con todos los aines en cualquier momento durante el tratamiento, se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal que puede ser mortal, con o sin síntomas de aviso o historia previa de eventos gi graves.

*Ancianos: los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los aines especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser mortales.

*Reacciones cardiovasculares estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de aines -excepto aspirina-, especialmente con dosis altas y en tratamiento prolongado, puede estar asociado al incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o acv).

*Al igual que con todos los aines, se debe tener precaución en los pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular y antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

*En pacientes tratados con aines -excepto aspirina- para el dolor perioperatorio de la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), se ha reportado mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales (cabg).

*Reacciones cutáneas; reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de aines. parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones al inicio del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

*Relacionadas con excipientes sacarosa: este medicamento contiene sacarosa. si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

*Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que profenid jarabe contiene aproximadamente 600 mg/ml de sacarosa.

*Propilenglicol: este medicamento contiene 100 mg/ml (cerca de 200 mg/kg en la dosis máxima diaria recomendada a los niños) de propilenglicol. puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

*Sodio: este medicamento contiene aproximadamente 0.06 mmol/ml de sodio. los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 102 mg (4.4 mmol) de sodio por dosis de 70 ml (dosis máxima diaria recomendada de 2 mg/kg a un niño de 11 años con aproximadamente 35 kg).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



*Glicerol: este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias del estómago y diarrea porque contiene glicerol.

precauciones

*Los aines deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.

*Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.

*Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, debido a que se ha reportado retención de líquidos y edema, asociado a la terapia con aines.

*Aumento del riesgo de fibrilación auricular se ha reportado en asociación con el uso de aines.

*Los pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o en tratamiento con agentes promotores de hiperkalemia (ver interacciones), pueden presentar hiperkalemia por lo que se deben controlar los niveles de potasio.

*Al igual que ocurre con otros aines, en presencia de una enfermedad infecciosa debe tenerse en cuenta que las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del ketoprofeno pueden enmascarar los signos habituales de progresión de una infección tales como la fiebre.

*Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con ketoprofeno.

*En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento.

*El uso de aines puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. en las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse la discontinuación de los aines.

nuevo ítem embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo de embrión/feto. datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. el riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1.5%. parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. en animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embriofetal en animales. además, se ha notificado un aumento de la incidencia de varias malformaciones. incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogenético durante el tercer trimestre de embarazo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Todos los inhibidores de las prostaglandinas incluyendo el ketoprofeno, pueden inducir toxicidad renal y cardiopulmonar en el feto. al final del embarazo se puede incrementar el tiempo de sangrado en la madre y en el bebé. por lo anterior, el ketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la excreción de ketoprofeno en la leche humana. no se recomienda el uso de ketoprofeno en madres lactantes.

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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CO_PROFENID-KETOPROFENO_SYRUP_1MG-ML_PI_L. Revisión: Febrero2021 allegado mediante radicado 20211033394
- Información para prescribir Versión CO_PROFENID-KETOPROFENO_SYRUP_1MG-ML_PI_L. Revisión: Febrero2021 allegado mediante radicado 20211033394

Nueva dosificación:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

General

- La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/dosis administrada 3 a 4 veces por día. Debe permitirse un mínimo de 4 horas entre cada dosis. La dosis diaria máxima no deberá exceder de 2 mg/kg.

El período de tratamiento es generalmente de 2 a 5 días.

• Administración

La dosis unitaria se obtiene llenando la jeringa dosificadora hasta la graduación en kilogramos que corresponde con el peso del bebé o niño al que le será administrado.

La dosis efectiva más baja deberá ser usada durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INFORMACIÓN AL PACIENTE:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosificación recomendada es de 0,5 mg/kg/dosis administrada de 3 a 4 veces por día. Debe permitirse un mínimo de 4 horas entre las dosis. La dosis diaria máxima no deberá exceder los 2 mg/kg. El período de tratamiento es generalmente de 2 a 5 días.

Administración

La dosis unitaria se obtiene llenando la jeringa dosificadora, hasta la graduación en kilogramos que corresponda con el peso del bebé o niño al que le será administrado.

La dosis efectiva más baja debe usarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Si tiene una infección, consulte a un médico sin demora si los síntomas (como fiebre o dolor) persisten o empeoran.

Nuevas advertencias y precauciones:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Reacciones Gastrointestinales

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como el ácido acetil salicílico ó nicorandil (Ver Interacciones).

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación que pueden ser fatales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin signos de alerta o con o sin antecedentes de eventos gastrointestinales graves.

Ancianos: Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINES especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, los cuidados deben considerarse en aquellos pacientes en tratamiento con hipertensión existente no controlada, falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y /o enfermedad cerebrovascular, como también, antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con AINEs - excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Reacciones Cutáneas

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente, en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones en las primeras etapas del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

- Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.
 - Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos o en pacientes con insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.
 - Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada debido a que han sido reportados retención de líquidos y edema en asociación con la terapia con AINE.
 - Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINEs.
 - Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (Ver Interacciones).
- Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes:

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

- Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con ketoprofeno.
- En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento.
- El uso de AINE puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse retirar los AINEs.
- Pacientes diabéticos: Profenid jarabe contiene 600 mg/mL de sacarosa.

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embrionofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.

Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con administración de Ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, debido a que se ha reportado retención de líquidos y edema, asociado a la terapia con AINEs.

Aumento del riesgo de fibrilación auricular se ha reportado en asociación con el uso de AINEs.

Los pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o en tratamiento con agentes promotores de hiperkalemia (ver Interacciones), pueden presentar hiperkalemia por lo que se deben controlar los niveles de potasio.

Al igual que ocurre con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa debe tenerse en cuenta que las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del Ketoprofeno pueden enmascarar los signos habituales de progresión de una infección tales como la fiebre.

Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con Ketoprofeno.

En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento. El uso de AINEs puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse la discontinuación de los AINEs.

El Ketoprofeno puede ocultar los signos y síntomas de infecciones como fiebre y dolor. Por tanto, es posible que Ketoprofeno pueda retrasar el tratamiento apropiado de la infección, lo que puede conducir a un mayor riesgo de complicaciones. Esto se ha observado en neumonía causada por bacterias e infecciones bacterianas de la piel relacionadas con la varicela. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y sus síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico sin demora.

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardiacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación.

El riesgo absoluto de malformaciones cardiacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embrionofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática moderada

Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina y derivados cumarínicos.

- **Reacciones gastrointestinales**

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como la aspirina o nicorandil (ver Interacciones).

Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: Con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal que puede ser mortal, con o sin síntomas de aviso o historia previa de eventos GI graves.

Ancianos: Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser mortales.

- **Reacciones Cardiovasculares**

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente con dosis altas y en tratamiento prolongado, puede estar asociado al incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ACV).

Al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución en los pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular y antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

En pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- para el dolor perioperatorio de la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), se ha reportado mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales (CABG).

- **Reacciones cutáneas**

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones al inicio del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

- **Relacionadas con excipientes**

Sacarosa: Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que Profenid jarabe contiene aproximadamente 600 mg/mL de sacarosa.

Propilenglicol: Este medicamento contiene 100 mg/mL (cerca de 200 mg/kg en la dosis máxima diaria recomendada a los niños) de propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sodio: Este medicamento contiene aproximadamente 0.06 mmol/mL de sodio. Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 102 mg (4.4 mmol) de sodio por dosis de 70 mL (dosis máxima diaria recomendada de 2 mg/kg a un niño de 11 años con aproximadamente 35 kg).

Glicerol: este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias del estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS se utiliza cuando es aplicable y es de la siguiente manera: muy común $\geq 10\%$; común $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$; poco común $\geq 0.1\%$ y $\leq 1\%$; raro $\geq 0.01\%$ y $\leq 0.1\%$; muy raro $< 0.01\%$ y desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

Estudios clínicos en lactantes y niños han notificado vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con las formas sólidas de ketoprofeno en adultos:

- Desordenes del Sistema hematológico y linfático:
Raro: anemia hemorrágica
Desconocido: agranulocitosis, trombocitopenia, falla de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia.
- Desordenes del sistema inmune:
Desconocido: reacciones anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico)
- Desordenes psiquiátricos:
Desconocido: depresión, alucinaciones, confusión, ánimo alterado.
- Desordenes del Sistema nervioso:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco común: cefalea, mareo, somnolencia Raro: parestesia
Desconocido: meningitis aséptica, convulsiones, disgeusia, vértigo.

- Desordenes visuales
Raro: visión borrosa
- Desordenes del oído y laberínticos:
Raro: tinitus
- Desordenes cardiacos:
Desconocido: Exacerbación de la falla cardiaca, fibrilación atrial.
- Desordenes del sistema vascular:
Desconocido: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).
- Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales:
Raro: asma
Desconocido: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ASA o a otros AINEs.
- Desordenes gastrointestinales:
Común: dispepsia, náuseas, dolor abdominal, vómitos
Poco común: diarrea, constipación (estreñimiento), flatulencia, gastritis
Raro: estomatitis, úlcera péptica
Desconocido: exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, hemorragia gastrointestinal y perforación, pancreatitis.
- Desordenes hepatobiliares:
Raro: transaminasas incrementadas, hepatitis.
- Desordenes de la piel y subcutáneos
Poco común: rash, prurito

Desconocido: reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema, erupciones bullosas incluyendo síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada.
- Desordenes Renales y urinarios:
Desconocido: falla renal aguda, nefritis túbulointersticial, síndrome nefrítico, pruebas de función renal anormales.
- Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco común: edema

- Desórdenes nutricionales y del metabolismo:
Desconocido: hiponatremia, hiperkalemia
- Investigaciones:
Raro: aumento de peso.
- Infecciones:
Desconocido: Ketoprofeno puede enmascarar síntomas de infecciones, lo cual puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, el empeoramiento del resultado de la infección (incluida la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y las complicaciones bacterianas de la varicela)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés): Muy común ≥ 10 %; Común ≥ 1 y < 10 %; Poco común ≥ 0.1 y < 1 %; Rara ≥ 0.01 y < 0.1 %; Muy rara < 0.01 %; Desconocida (no puede estimarse de la información disponible).

Estudios clínicos en lactantes y niños han notificado vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con las formas sólidas de ketoprofeno en adultos:

Trastornos gastrointestinales

Común: dispepsia, náusea, dolor abdominal, vómito.

Poco común: estreñimiento, diarrea, flatulencia, gastritis.

Rara: estomatitis, úlcera péptica.

Desconocida: exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn, sangrado y perforación gastrointestinal, pancreatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco común: erupción cutánea, prurito.

Desconocida: reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema erupción bullosa incluido el Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis, epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara: Asma.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Desconocida: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs).

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: dolor de cabeza, mareo, somnolencia.

Rara: parestesia.

Desconocida: meningitis aséptica, convulsiones, alteración del gusto, vértigo.

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones anafilácticas (incluso choque).

Trastornos psiquiátricos

Desconocida: depresión, alucinaciones, confusión, trastornos del humor.

Trastornos oculares

Rara: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Rara: acúfenos.

Trastornos renales y urinarios

Desconocida: insuficiencia renal aguda, nefritis túbulo- intersticial, síndrome nefrítico, pruebas de función renal anormales.

Trastornos hepatobiliares

Rara: hepatitis, elevación de los niveles de transaminasas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Rara: anemia hemorrágica.

Desconocida: agranulocitosis, trombocitopenia, aplasia de médula ósea, anemia hemolítica.

Trastornos cardiacos

Desconocida: exacerbación de falla cardiaca, fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

Rara: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).

Trastornos generales y en el sitio de administración

Poco común: edema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Desconocida: hiponatremia, hiperkalemia

Exploraciones complementarias

Rara: aumento de peso.

Infecciones:

Desconocido: Ketoprofeno puede ocultar signos y síntomas de infecciones o empeoramiento de infecciones como fiebre y dolor. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y sus síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico sin demora.

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CO_PROFENID-KETOPROFENO_SYRUP_1MG-ML_PI_L. Revisión: Febrero2021 allegado mediante radicado 20211033394**
- **Información para prescribir Versión CO_PROFENID-KETOPROFENO_SYRUP_1MG-ML_PI_L. Revisión: Febrero2021 allegado mediante radicado 20211033394**

Nueva dosificación:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

General

- La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/dosis administrada 3 a 4 veces por día. Debe permitirse un mínimo de 4 horas entre cada dosis. La dosis diaria máxima no deberá exceder de 2 mg/kg.

El período de tratamiento es generalmente de 2 a 5 días.

• **Administración**

La dosis unitaria se obtiene llenando la jeringa dosificadora hasta la graduación en kilogramos que corresponde con el peso del bebé o niño al que le será administrado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis efectiva más baja deberá ser usada durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

INFORMACIÓN AL PACIENTE:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosificación recomendada es de 0,5 mg/kg/dosis administrada de 3 a 4 veces por día. Debe permitirse un mínimo de 4 horas entre las dosis. La dosis diaria máxima no deberá exceder los 2 mg/kg. El período de tratamiento es generalmente de 2 a 5 días. Administración

La dosis unitaria se obtiene llenando la jeringa dosificadora, hasta la graduación en kilogramos que corresponda con el peso del bebé o niño al que le será administrado.

La dosis efectiva más baja debe usarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Si tiene una infección, consulte a un médico sin demora si los síntomas (como fiebre o dolor) persisten o empeoran.

Nuevas advertencias y precauciones:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Reacciones Gastrointestinales

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como el ácido acetil salicílico ó nicorandil (Ver Interacciones).

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación que pueden ser fatales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin signos de alerta o con o sin antecedentes de eventos gastrointestinales graves.

Ancianos: Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, los cuidados deben considerarse en aquellos pacientes en tratamiento con hipertensión existente no controlada, falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y /o enfermedad cerebrovascular, como también, antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs - excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Reacciones Cutáneas

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente, en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones en las primeras etapas del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

- Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.
- Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos o en pacientes con insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.
- Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada debido a que han sido reportados retención de líquidos y edema en asociación con la terapia con AINE.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINEs.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia. Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes:

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

- Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con ketoprofeno.
- En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento.
- El uso de AINE puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse retirar los AINEs.
- Pacientes diabéticos: Profenid jarabe contiene 600 mg/mL de sacarosa.

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embriofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.

Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento con administración de Ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, debido a que se ha reportado retención de líquidos y edema, asociado a la terapia con AINEs.

Aumento del riesgo de fibrilación auricular se ha reportado en asociación con el uso de AINEs.

Los pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o en tratamiento con agentes promotores de hiperkalemia (ver Interacciones), pueden presentar hiperkalemia por lo que se deben controlar los niveles de potasio.

Al igual que ocurre con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa debe tenerse en cuenta que las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del Ketoprofeno pueden enmascarar los signos habituales de progresión de una infección tales como la fiebre.

Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con Ketoprofeno.

En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento. El uso de AINEs puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse la discontinuación de los AINEs.

El Ketoprofeno puede ocultar los signos y síntomas de infecciones como fiebre y dolor. Por tanto, es posible que Ketoprofeno pueda retrasar el tratamiento apropiado de la infección, lo que puede conducir a un mayor riesgo de complicaciones. Esto se ha observado en neumonía causada por bacterias e infecciones bacterianas de la piel relacionadas con la varicela. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y sus síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico sin demora.

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación.

El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, administración de un inhibidor de la síntesis

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post-implantación y de la mortalidad embrionofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogenético.

Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Insuficiencia hepática moderada

Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina y derivados cumarínicos.

- **Reacciones gastrointestinales**

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como la aspirina o nicorandil (ver Interacciones).

Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: Con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal que puede ser mortal, con o sin síntomas de aviso o historia previa de eventos GI graves.

Ancianos: Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser mortales.

- **Reacciones Cardiovasculares**

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente con dosis altas y en tratamiento prolongado, puede estar asociado al incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ACV).

Al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución en los pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular y antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- para el dolor perioperatorio de la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), se ha reportado mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales (CABG).

- **Reacciones cutáneas**

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones al inicio del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

- **Relacionadas con excipientes**

Sacarosa: Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que Profenid jarabe contiene aproximadamente 600 mg/mL de sacarosa.

Propilenglicol: Este medicamento contiene 100 mg/mL (cerca de 200 mg/kg en la dosis máxima diaria recomendada a los niños) de propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sodio: Este medicamento contiene aproximadamente 0.06 mmol/mL de sodio. Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 102 mg (4.4 mmol) de sodio por dosis de 70 mL (dosis máxima diaria recomendada de 2 mg/kg a un niño de 11 años con aproximadamente 35 kg).

Glicerol: este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias del estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS se utiliza cuando es aplicable y es de la siguiente manera: muy común $\geq 10\%$; común $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$; poco común $\geq 0.1\%$ y $\leq 1\%$; raro $\geq 0.01\%$ y $\leq 0.1\%$; muy raro $< 0.01\%$ y desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

Estudios clínicos en lactantes y niños han notificado vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se han reportado con las formas sólidas de ketoprofeno en adultos:

- **Desordenes del Sistema hematológico y linfático:**
Raro: anemia hemorrágica
Desconocido: agranulocitosis, trombocitopenia, falla de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia.
- **Desordenes del sistema inmune:**
Desconocido: reacciones anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico)
- **Desordenes psiquiátricos:**
Desconocido: depresión, alucinaciones, confusión, ánimo alterado.
- **Desordenes del Sistema nervioso:**
Poco común: cefalea, mareo, somnolencia Raro: parestesia
Desconocido: meningitis aséptica, convulsiones, disgeusia, vértigo.
- **Desordenes visuales**
Raro: visión borrosa
- **Desordenes del oído y laberínticos:**
Raro: tinitus
- **Desordenes cardiacos:**
Desconocido: Exacerbación de la falla cardiaca, fibrilación atrial.
- **Desordenes del sistema vascular:**
Desconocido: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).
- **Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales:**
Raro: asma
Desconocido: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ASA o a otros AINEs.
- **Desordenes gastrointestinales:**
Común: dispepsia, náuseas, dolor abdominal, vómitos
Poco común: diarrea, constipación (estreñimiento), flatulencia, gastritis
Raro: estomatitis, úlcera péptica
Desconocido: exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, hemorragia gastrointestinal y perforación, pancreatitis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Desordenes hepatobiliares:**
Raro: transaminasas incrementadas, hepatitis.
- **Desordenes de la piel y subcutáneos**
Poco común: rash, prurito
Desconocido: reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema, erupciones bullosas incluyendo síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada.
- **Desordenes Renales y urinarios:**
Desconocido: falla renal aguda, nefritis túbulointersticial, síndrome nefrítico, pruebas de función renal anormales.
- **Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:**
Poco común: edema
- **Desordenes nutricionales y del metabolismo:**
Desconocido: hiponatremia, hiperkalemia
- **Investigaciones:**
Raro: aumento de peso.
- **Infecciones:**
Desconocido: Ketoprofeno puede enmascarar síntomas de infecciones, lo cual puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, el empeoramiento del resultado de la infección (incluida la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y las complicaciones bacterianas de la varicela)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés): Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Rara ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy rara $<0.01\%$; Desconocida (no puede estimarse de la información disponible).

Estudios clínicos en lactantes y niños han notificado vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con las formas sólidas de ketoprofeno en adultos:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales

Común: dispepsia, náusea, dolor abdominal, vómito.

Poco común: estreñimiento, diarrea, flatulencia, gastritis.

Rara: estomatitis, úlcera péptica.

Desconocida: exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn, sangrado y perforación gastrointestinal, pancreatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco común: erupción cutánea, prurito.

Desconocida: reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema erupción bullosa incluido el Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis, epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara: Asma.

Desconocida: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs).

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: dolor de cabeza, mareo, somnolencia.

Rara: parestesia.

Desconocida: meningitis aséptica, convulsiones, alteración del gusto, vértigo.

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones anafilácticas (incluso choque).

Trastornos psiquiátricos

Desconocida: depresión, alucinaciones, confusión, trastornos del humor.

Trastornos oculares

Rara: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Rara: acúfenos.

Trastornos renales y urinarios

Desconocida: insuficiencia renal aguda, nefritis túbulo- intersticial, síndrome nefrítico, pruebas de función renal anormales.

Trastornos hepatobiliares

Rara: hepatitis, elevación de los niveles de transaminasas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rara: anemia hemorrágica.

Desconocida: agranulocitosis, trombocitopenia, aplasia de médula ósea, anemia hemolítica.

Trastornos cardiacos

Desconocida: exacerbación de falla cardiaca, fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

Rara: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).

Trastornos generales y en el sitio de administración

Poco común: edema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Desconocida: hiponatremia, hiperkalemia

Exploraciones complementarias

Rara: aumento de peso.

Infecciones:

Desconocido: Ketoprofeno puede ocultar signos y síntomas de infecciones o empeoramiento de infecciones como fiebre y dolor. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y sus síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico sin demora.

3.1.9.8 AFRISAL® SOLUCION SALINA NASAL HUMECTANTE

Expediente : 224040
Radicado : 20211039276
Fecha : 03/03/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada mililitro contiene Cloruro de sodio pulverizado 6.5 mg

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Humectación suave y delicada para aliviar los conductos nasales secos o inflamados. alivia el malestar nasal y la irritación causada por los resfriados, las alergias, polución, humo, aire seco y viajes aéreos, afloja y adelgaza la secreción mucosa para limpiar los canales nasales que han sido bloqueados.

Contraindicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso del dispensador por mas de una persona puede causar infecciones

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 y grupo etario
- Información para prescribir versión versión 01 2021 allegado mediante radicado 20211039276

Nueva dosificación y grupo etario:

Lactantes, niños y adultos: 2 aplicaciones en cada fosa nasal según necesidad o según indicaciones del médico. Mantenga el frasco en posición horizontal y presione. Limpie el aplicador después de cada aplicación.

Puede utilizarse cuantas veces sea necesario y concomitantemente con medicamentos indicados en procesos alérgicos, inflamatorios o infecciosos de las vías respiratorias altas. Su uso es seguro en lactantes y niños.

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Información para prescribir versión versión 01 2021 allegado mediante radicado 20211039276**

Nueva dosificación y grupo etario:

Lactantes, niños y adultos: 2 aplicaciones en cada fosa nasal según necesidad o según indicaciones del médico. Mantenga el frasco en posición horizontal y presione. Limpie el aplicador después de cada aplicación.

Puede utilizarse cuantas veces sea necesario y concomitantemente con medicamentos indicados en procesos alérgicos, inflamatorios o infecciosos de las vías respiratorias altas. Su uso es seguro en lactantes y niños.

3.1.9.9 ZOLOF 100 MG

Expediente : 19929758
Radicado : 20191173444 / 20211040588
Fecha : 04/03/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Sertralina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones:

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado

El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado

Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones:

Síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) : se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) se han informado casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamentos imao, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible imao no-selectivo) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Cambio de tratamiento de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: la experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los isrs, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-ht: la administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-ht o el medicamento a base de plantas, hierba de san juan (*hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp): se han notificado casos de prolongación del qtc y torsade de pointes (tdp) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del qtc.

Activación de hipomanía o manía: se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia: los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Convulsiones: pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico: la depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/hemorragia: se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con isrs, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con isrs, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia: puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con isrs o isrn, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (siadh). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con isrs y isrn. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Fracturas óseas: los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina: cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora: el uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática: sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una auc y cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (auc0-24 o cmax) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada: más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los isrs o isrn, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Diabetes: casos de diabetes mellitus de nueva aparición han sido reportados en pacientes que reciben isrs, incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un isrs puede alterar el control glucémico (hiperglicemia o hipoglicemia). Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Zumo de pomelo: no se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Interferencia con pruebas de detección de orina: se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado: los isrs incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina.

Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos isrs. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de isrs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (hppn). El riesgo observado fue

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hppn por cada 1000 embarazos.

Lactancia: los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito n-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Fertilidad: los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad. Los casos notificados con algunos isrs en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin embargo, puesto que los medicamentos psicotropos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013005 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.31, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019 allegado mediante radicado 20191173444
- Información para prescribir basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019 allegado mediante radicado 20191173444

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.31, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la Información para prescribir basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019 e Inserto basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019, por cuanto no retiró en indicaciones lo referente a “Tratamiento de los síntomas de depresión, incluida depresión acompañada de síntomas de ansiedad, en mayores de 18 años.”, para la cual la Sala ratifica el hecho de que esta indicación ya está implícita en la indicación “Tratamiento de la depresión mayor en mayores de 18 años.”

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adicionalmente, no retiró de indicaciones la información “Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial”, dado que esta corresponde al ítem de posología y hace alusión a duración de tratamiento.

3.1.9.10 BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION

Expediente : 20149188
Radicado : 20211049365
Fecha : 15/03/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mililitro de solución inyectable contiene brivaracetam 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas

se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Solución oral - contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Solución oral - intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral -excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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 y grupo etario
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Febrero 2021 allegado mediante radicado 20211049365
- Información para prescribir versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Texto revisado Febrero 2021 allegado mediante radicado 20211049365

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 100 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Método de Administración

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 100 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en niños de 16 años de edad.

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{máx}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{máx}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ $C_{máx}$ 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a De acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

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

- **Ajustar la dosificación a lo señalado en el Acta No. 05 de 2021 numeral 3.1.9.3 SEM.**
- **Adicionar la siguiente información en el ítem de interacciones: La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.**
- **Ajustar el Inserto e Información para Prescribir a lo señalado en el presente concepto.**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9.11 BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION

Expediente : 20149188
Radicado : 20211049368
Fecha : 15/03/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mililitro de solución inyectable contiene brivaracetam 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas

se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Solución oral - contenido en sodio

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Solución oral - intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral -excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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 y grupo etario
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Febrero 2021 allegado mediante radicado 20211049368
- Información para prescribir versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Texto revisado Febrero 2021 allegado mediante radicado 20211049368

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 100 mg/día.

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

Dosis olvidadas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Método de Administración

- Bolo intravenoso: brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.
- Perfusión intravenosa: brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 100 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.

Nuevas interacciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{m\acute{a}x}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos Antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Carbamazepina	ABC 29% ↓ C _{máx} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

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

- **Ajustar la dosificación a lo señalado en el Acta No. 05 de 2021 numeral 3.1.9.3 SEM.**
- **Adicionar la siguiente información en el ítem de interacciones: La relevancia clínica de la interacción con canabidiol es incierta.**
- **Ajustar el Inserto e Información para Prescribir a lo señalado en el presente concepto.**

3.1.9.12 VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 MG/20 ML

Expediente : 20010106
Radicado : 20211049844
Fecha : 16/03/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 20 mililitros de solución inyectable contienen Lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). embarazo, lactancia y menores de 16 años.

Precauciones y advertencias:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

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

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

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

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo).

Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución para infusión contiene: este medicamento contiene 2,6 mmol (ó 59,8 mg) de sodio por vial. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Uso en embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel).

Embarazo: no existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas. El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia: se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad: no se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (abc) aproximadamente hasta 2 veces el abc plasmático en humanos a las mrhd (dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés).

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 y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Febrero 2021 CCDS c2016-018 + CCDS Lacosamida v3.0 PR234999 allegado mediante radicado 20211049844
- Información para prescribir Versión: Febrero 2021 CCDS c2016-018 + CCDS Lacosamida v3.0 PR234999 allegado mediante radicado 20211049844

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Posología:

Monoterapia Monoterapia inicial

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

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

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

• Conversión a la monoterapia

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

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día). La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

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

• Terapia de adición

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

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

Descontinuación

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

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un período de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía IV sin dilución.

La conversión de la forma de administración IV a oral o de oral a IV puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total, así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de Vimpat® dos veces al día hasta por 5 días.

Poblaciones Especiales

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

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

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

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

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

Nuevas advertencias y precauciones:

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

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos. Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Lacosamida solución para infusión contiene: Este medicamento contiene 2.6 mmol (o 59.8 mg) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

• Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos. Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto. Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo. Frecuente: Prurito, sarpullido.

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo. Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo- controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- Pacientes de edad avanzada

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento



con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso
Disquinesia, crisis. Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos
Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.
- Trastornos hepatobiliares
Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, angioedema

Nuevas Interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos Antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión Febrero 2021 CCDS c2016-018 + CCDS Lacosamida v3.0 PR234999 allegado mediante radicado 20211049844**
- **Información para prescribir Versión: Febrero 2021 CCDS c2016-018 + CCDS Lacosamida v3.0 PR234999 allegado mediante radicado 20211049844**

Nueva dosificación

Posología:

Monoterapia Monoterapia inicial

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

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

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

• Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana. Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día). La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

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

• Terapia de adición

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

Descontinuación

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

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa. Vimpat® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un período de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía IV sin dilución.

La conversión de la forma de administración IV a oral o de oral a IV puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total, así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de Vimpat® dos veces al día hasta por 5 días.

Poblaciones Especiales

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

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

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

Nuevas advertencias y precauciones:

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

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos. Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

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

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Lacosamida solución para infusión contiene: Este medicamento contiene 2.6 mmol (o 59.8 mg) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

• Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos del sistema immune.**

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- **Trastornos psiquiátricos.**

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- **Trastornos del sistema nervioso.**

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- **Trastornos oftalmológicos.**

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

- **Trastornos del oído y el laberinto.**

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- **Trastornos cardíacos.**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

• **Trastornos del tracto gastrointestinal.**

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

• **Trastornos hepatobiliares.**

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

• **Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo.**

Frecuente: Prurito, sarpullido.

Poco frecuente: Urticaria.

• **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**

Poco frecuente: Espasmos musculares.

• **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

• **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

• **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo- controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- **Administración intravenosa**

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

- **Administración de la dosis de carga**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- **Pacientes de edad avanzada**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio**

Agranulocitosis.

- **Trastornos del sistema inmune**

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Trastornos del sistema nervioso**

Disquinesia, crisis. Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- **Trastornos cardíacos**

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- **Trastornos hepatobiliares**

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo**

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, angioedema

Nuevas interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos Antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción.

Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.



**3.1.9.13 BRIVIACT®10 MG
BRIVIACT® 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIACT® 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIACT® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20113129 / 20149182 / 20149183 / 20149185
Radicado : 20211052135 / 20211052138 / 20211052140 / 20211052144
Fecha : 15/03/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta (comprimido recubierto) contiene brivaracetam 10 mg.
Cada comprimido recubierto contiene brivaracetam 25 mg
Cada tableta recubierta (comprimido recubierto) contiene brivaracetam 50 mg.
Cada tableta recubierta contiene brivaracetam 100 mg

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas (comprimidos recubiertos)
Comprimidos recubiertos
Tableta recubierta (comprimido recubierto)
Tabletas recubiertas (comprimidos recubiertos).

Indicaciones

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. el mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. los pacientes (y

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Comprimidos recubiertos - intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen 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

Solución oral - contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Solución oral - intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral -excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

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 y grupo etario
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Febrero 2021
- Información para prescribir versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Texto revisado Febrero 2021

Nueva dosificación:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posología:

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 100 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Método de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 100 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo. Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{m\acute{a}x}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos



Carbamazepina	ABC 29% ↓ C _{máx} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20% ↑ ^a C _{máx} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración- tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado que justifique en el ítem de posología, la dosis máxima recomendada (100 mg), dado que no coincide con lo solicitado y aprobado en el Acta No. 02 de 2021 numeral 3.1.9.24 SEM, la misma observación aplica para posología en pacientes con falla hepática.

Así mismo, considera que debe adicionar la siguiente información en el ítem de interacciones: La relevancia clínica de la interacción con canabidiol es incierta.

3.1.9.14 NASIVIN BABY

Expediente : 19945250
Radicado : 20191256088 / 20211027410 / 20211050951
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA

Composición: Cada ml de solución nasal contiene 0.1 mg de clorhidrato de oximetazolina

Forma farmacéutica: Solución nasal

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para el producto de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: Revisada la respuesta al Auto No. 2020010290, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria, no allega información clínica robusta que permita concluir favorablemente un balance beneficio-riesgo en niños menores de 18 años. Por tanto, recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan vasoconstrictores nasales (fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina) de uso tópico con el propósito de evaluar el balance riesgo-beneficio a la luz del estado del arte



para definir el grupo etario.

3.1.9.15 ZELBORAF® TABLETAS LACADAS DE 240 MG

Expediente : 20039769
Radicado : 20191146764 / 20201066155
Fecha : 27/03/2020
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A

Composición: Cada tableta contiene 240 mg de Vemurafenib base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600.

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 el prescriptor, versión: CDS 10.0 Junio 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado mediante respuesta de Auto con radicado No. 20201066155, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Dosificación
- Nuevas reacciones adversas
- Información para el prescriptor, versión: CDS 10.0 Junio 2019.

Dosificación:

Instrucciones generales

Antes de tratar a los pacientes con Zelboraf se debe confirmar mediante una prueba validada que tienen un tumor portador de la mutación V600 de BRAF.

Posología habitual

La dosis recomendada de Zelboraf es de 960 mg (cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día. La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda por la tarde, aproximadamente unas 12 horas más tarde. Cada dosis puede tomarse con o sin alimentos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los comprimidos de Zelboraf deben tomarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos de Zelboraf no deben masticarse ni triturarse.

Duración del tratamiento

Se recomienda mantener el tratamiento con Zelboraf hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (v. tablas 1 y 2).

Dosis omitidas

Si se omite una dosis prevista, puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente para mantener el régimen de administración 2 v/d. No deben tomarse al mismo tiempo ambas dosis.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos después de la administración de Zelboraf, no debe tomar una dosis adicional del medicamento, sino que el tratamiento debe proseguir del modo habitual.

Modificación de la dosis

Para tratar los eventos adversos sintomáticos o la prolongación del QTc puede ser preciso reducir la dosis de Zelboraf, interrumpir temporalmente la administración o suspender definitivamente el tratamiento. No se recomienda modificar la dosis o interrumpir el tratamiento en caso de carcinoma de células escamosas cutáneo. No se recomienda reducir la dosis a menos de 480 mg 2 v/d.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis

Tabla 1. Modificación de la dosis de Zelboraf recomendada		
Grado de toxicidad (CTC-AE)*	Cambios de la dosis de Zelboraf durante el periodo de tratamiento actual	Modificaciones de la dosis al reanudar el tratamiento
Grado 1 o de grado 2 que sea tolerable	Sin cambios	No procede
De grado 2 que sea intolerable o de grado 3		
1.ª ocasión^	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución: grado 0-1	Reducir la dosis en 240 mg 2 v/d
2.ª ocasión^	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución: grado 0-1	Reducir la dosis en 240 mg 2 v/d
3.ª ocasión^	Suspender permanentemente el tratamiento	No procede

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Grado de toxicidad (CTC-AE)*	Cambios de la dosis de Zelboraf durante el periodo de tratamiento actual	Modificaciones de la dosis al reanudar el tratamiento
Grado 4		
1. ^a ocasión [^]	Suspender permanentemente el tratamiento o interrumpirlo hasta la resolución: grado 0-1	Reducir la dosis a 480 mg 2 v/d
2. ^a ocasión [^]	Suspender permanentemente el tratamiento	No procede
* Intensidad de los acontecimientos clínicos adversos de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de las Reacciones Adversas (CTCAE) [^] Cualquier reacción adversa en la que la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis están indicadas desde el punto de vista clínico y se llevan a cabo.		

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis dependiendo de la prolongación del intervalo QT

Valor de QTc	Ajuste posológico recomendado
QTc > 500 ms basal	No se recomienda el tratamiento.
El QTc aumenta hasta alcanzar valores >500 ms además de un cambio >60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Suspender el tratamiento definitivamente.
1.^a aparición de un QTc >500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que el QTc disminuya hasta valores <500 ms Véanse las medidas de vigilancia en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales Reducir la dosis en 240 mg 2 v/d
2.^a aparición de un QTc >500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que el QTc disminuya hasta valores <500 ms Véanse las medidas de vigilancia en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales Reducir la dosis en 240 mg 2 v/d
3.^a aparición de un QTc >500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender el tratamiento definitivamente.

Pautas posológicas especiales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del Zelboraf en pacientes menores de 18 años. No se ha aprobado el uso del Zelboraf en pacientes menores de 18 años.

Uso en geriatría: No es necesario ningún ajuste especial de la dosis de Zelboraf en los pacientes de 65 o más años.

Insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico del vemurafenib en conjunto, se calcula que han recibido el vemurafenib un total de 6300 pacientes.

Melanoma metastásico o irresecable

Las reacciones adversas (RA) se observaron en 2 ensayos clínicos: uno de fase III (NO25026) en pacientes no tratados previamente (n = 675) con melanoma metastásico o irresecable con la mutación V600 de BRAF, y otro de fase II (NP22657) en pacientes con melanoma metastásico con la mutación V600 de BRAF que no habían respondido previamente al menos a un tratamiento sistémico (n = 132).

En el estudio NO25026, un ensayo de fase III sin enmascaramiento, los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del vemurafenib recibieron una dosis inicial oral de 960 mg 2 v/d; los asignados al grupo de referencia (control) con tratamiento activo recibieron dacarbazina i.v. en dosis de 1000 mg/m² cada 3 semanas. La mediana de la duración del tratamiento con vemurafenib fue de 6,6 meses, frente a 0,8 meses en el grupo de la dacarbazina. El estudio de fase II (NP22657) fue un ensayo sin enmascaramiento, no comparativo, con un solo grupo, en el que los pacientes recibieron 960 mg de vemurafenib 2 v/d. La mediana de la duración del tratamiento en este estudio fue de 5,7 meses.

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (≥ 30 % en cualquiera de los estudios) fueron las siguientes: artralgia, fatiga, exantema, reacción de fotosensibilidad, alopecia, náuseas, diarrea, cefalea, prurito, vómitos, papiloma cutáneo e hiperqueratosis. Las reacciones adversas de grado 3 más frecuentes (≥ 5 %) fueron las siguientes: CCEC, queratoacantoma, exantema, artralgia y γ -

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



glutamyltransferasa (GGT) aumentada. La incidencia de reacciones adversas de grado 4 fue ≤ 4 % en ambos estudios.

La incidencia de eventos adversos que implicaron la retirada permanente de la medicación del estudio en el ensayo NO25026 fue del 7 %. En el ensayo NP22657, la incidencia de eventos adversos que implicaron la retirada permanente de la medicación del estudio fue del 3 %.

En la tabla 3 siguiente se resumen las reacciones adversas que se registraron en pacientes con melanoma, y las categorías de frecuencia que se dan corresponden a la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas* registradas en pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con Zelboraf en ensayos clínicos

RA	Pacientes no tratados previamente		Pacientes que no respondieron al menos a una terapia sistémica previa		Categoría de frecuencia
	n = 336		n = 132		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Exantema	43	9	55	8	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	40	4	54	4	Muy frecuente
Alopecia	48	<1	40	-	Muy frecuente
Prurito	26	1	33	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis	29	2	31	-	Muy frecuente
Exantema maculopapuloso	10	3	21	6	Muy frecuente
Queratosis actínica	13	-	20	-	Muy frecuente
Sequedad cutánea	24	-	21	-	Muy frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Eritema	18	-	11	-	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	10	<1	11	2	Muy frecuente
Queratosis pilar	10	<1	10	-	Muy frecuente
Exantema papuloso	5	<1	2	-	Frecuente
Paniculitis	<1	-	2	-	Frecuente
Eritema nudoso	2	<1	3	-	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	-	-	Poco frecuente
Necrólisis epidérmica tóxica	<1	<1	-	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	56	6	70	9	Muy frecuente
Mialgia	15	1	27	2	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	23	<1	11	-	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	13	<1	12	-	Muy frecuente
Dolor de espalda	16	<1	13	<1	Muy frecuente
Artritis	4	<1	11	2	Muy frecuente
Enfermedad de Dupuytren	<1	<1	<1	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga	47	3	60	4	Muy frecuente
Edema periférico	15	<1	27	-	Muy frecuente
Pirexia	22	<1	20	2	Muy frecuente
Astenia	15	<1	2	-	Muy frecuente
RA	Pacientes no tratados previamente		Pacientes que no respondieron al menos a una		Categoría de frecuencia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			terapia sistémica previa		
	n = 336		n = 132		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	39	2	45	3	Muy frecuente
Diarrea	37	2	32	<1	Muy frecuente
Vómitos	22	2	33	2	Muy frecuente
Estreñimiento	16	<1	18	-	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	34	2	31	<1	Muy frecuente
Disgeusia	16	-	11	-	Muy frecuente
Neuropatía periférica	4	-	11	<1	Muy frecuente
Mareos	12	<1	10	-	Muy frecuente
Parálisis del séptimo par craneal	<1	-	3	<1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)					
Papiloma cutáneo	29	<1	33	-	Muy frecuente
Carcinoma de células escamosas de la piel#	20	20	26	26	Muy frecuente
Queratoacantoma	11	11	5	5	Muy frecuente
Queratosis seborreica	14	<1	15	-	Muy frecuente
Carcinoma basocelular	3	3	8	8	Frecuente
Trastornos cardíacos					

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	4	-	3	-	Frecuente
Trastornos oculares					
Oclusión venosa retiniana	-	-	<1	<1	Poco frecuente
Uveítis	3	<1	5	-	Frecuente
Iridociclitis	<1	-	2	-	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
GGT aumentada§§	7	4	17	7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	23	1	23	-	Muy frecuente
Peso disminuido	10	1	11	<1	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	15	-	17	-	Muy frecuente
Trastornos vasculares					
Vasculitis	1	<1	2	-	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Quemadura solar	17	<1	17	-	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Foliculitis	8	<1	11	<1	Muy frecuente

* Reacciones adversas notificadas de acuerdo con el MedDRA y clasificadas según la versión 4.0 de los criterios terminológicos comunes del National Cancer Institute referentes a los acontecimientos adversos (NCI-CTCAE) para la evaluación de la toxicidad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Todos los casos de carcinoma de células escamosas cutáneo tenían que notificarse como de grado 3, según las instrucciones dadas a los investigadores de los estudios, y no fue necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento en ningún paciente. §§ La elevación de la GGT de grado 4 se registró en pacientes con melanoma metastásico o irresecable (<1 % en los pacientes sin tratamiento previo y 4 % en los pacientes que no habían respondido al menos a una terapia sistémica previa).

***Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos
Carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEC)***

En pacientes con melanoma metastásico o irresecable, la incidencia de CCEC en los pacientes tratados con vemurafenib en los estudios fue aproximadamente del 20 %. La mayoría de las lesiones extirpadas que fueron evaluadas por un laboratorio central de dermatopatología independiente se clasificaron como del subtipo de CCEqueratoacantoma o con características de queratoacantoma mixto (52 %), que son un tipo más benigno, menos invasivo, de CCEC. La mayoría de las lesiones clasificadas como «otras lesiones» (43 %) fueron lesiones cutáneas benignas (por ejemplo, verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quiste/quiste benigno). El CCEC suele producirse en etapas tempranas del tratamiento. En los pacientes que desarrollaron un CCEC, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del CCEC fue de 7,1-8,1 semanas. Aproximadamente el 33 % de los pacientes que desarrollaron un CCEC presentaron más de un evento; la mediana del tiempo transcurrido entre eventos fue de 6 semanas. Los casos de CCEC se trataron habitualmente con una simple excisión; en general, los pacientes siguieron bajo tratamiento sin modificar la dosis

Reacciones de hipersensibilidad.

En un ensayo clínico se notificó un caso de reacción de hipersensibilidad con exantema, fiebre, escalofríos e hipotensión que tuvo lugar 8 días después de comenzar la administración de vemurafenib en dosis de 960 mg 2 v/d. Se observaron síntomas similares tras reanudar el tratamiento con una dosis única de 240 mg de vemurafenib.

El paciente suspendió definitivamente el tratamiento con vemurafenib y se recuperó sin secuelas.

Prolongación del intervalo QT:

El análisis de los datos electrocardiográficos centralizados de un subestudio del QT de fase II sin enmascaramiento (abierto) y no comparativo realizado en 132 pacientes tratados con vemurafenib en dosis de 960 mg 2 v/d mostró un aumento medio del QTc entre el día 1 (3,3 ms; límite superior del IC 95 %: 5 ms) y el día 15 (12,8 ms; límite superior del IC 95 %: 14,9 ms). En este estudio se observó una prolongación del QTc dependiente de la exposición; la media del efecto en el QTc se mantuvo estable en 12-15 ms después del primer mes de tratamiento. El mayor valor de la media de la prolongación del QTc (15,1 ms; límite superior del IC 95 %: 17,7 ms) se observó en

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los 6 primeros meses de tratamiento ($n = 90$ pacientes). En 2 pacientes (1,5 %) se registraron valores absolutos del QTc durante el tratamiento >500 ms (grado 3 según los criterios CTC-AE), y sólo un paciente (0,8 %) presentó una prolongación del QTc >60 ms en comparación con el valor inicial.

El modelado de datos y la simulación de la prolongación del QT se tradujeron en las siguientes estimaciones: para la dosis de 960 mg 2 v/d, el porcentaje previsto de pacientes con una prolongación del QTcP >60 ms en comparación con el valor inicial fue del 0,05 %. Se previó que este porcentaje aumentaría hasta el 0,2 % en los pacientes obesos con un IMC de 45 kg/m². La proporción prevista de pacientes con una prolongación >60 ms respecto al QTcP inicial fue del 0,043 % en los varones y del 0,046 % en las mujeres. La proporción prevista de pacientes con una prolongación del QTcP con valores >500 ms fue del 0,05 % en los varones y del 1,1 % en las mujeres.

Alteraciones analíticas

Las alteraciones de las pruebas hepáticas en pacientes con melanoma metastásico o irresecable (estudio clínico de fase III NO25026) se resumen en la tabla siguiente como la proporción de pacientes que presentaron un cambio desde el valor inicial hasta un evento de grado 3 o 4.

Tabla 4 Cambio desde el valor inicial hasta una alteración de las enzimas hepáticas de grado 3 o 4*

	Cambio desde el valor inicial hasta un evento de grado 3 o 4
	Pacientes con melanoma metastásico o irresecable (estudio NO25026)
Parámetro	(%)
GGT	11,5
AST	0,9
ALT*	2,8
Fosfatasa alcalina*	2,9
Bilirrubina*	1,9

*En lo que respecta a la ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina no hubo ningún paciente con un cambio al grado 4.

Tabla 5. Cambio de la concentración de creatinina respecto al valor inicial

Los cambios de la concentración de creatinina respecto al valor inicial en el estudio clínico de fase III se resumen en la siguiente tabla.



	Pacientes con melanoma metastásico irresecable o (estudio
	(%)
Cambio de ≥ 1 grado respecto al inicio del	27,9
Cambio de ≥ 1 grado respecto al inicio del	1,2
• Hasta un grado 3	0,3
• Hasta un grado 4	0,9

Experiencia Pos-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización del vemurafenib (tabla 7), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 6. Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Clase de órgano, aparato o sistema	Zelboraf (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos hepatobiliares Daño hepático ¹	<1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia	<1	<i>Poco frecuente</i>
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos) Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) ^{1, 2}	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Adenocarcinoma pancreático ^{1, 3}	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ¹	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Lesión por radiación ^{1, 4}	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Trastornos gastrointestinales Pancreatitis	<1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos renales y urinarios Daño renal agudo	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Enfermedad de Dupuytren Fibromatosis de la fascia plantar	No procede No procede	<i>De frecuencia desconocida</i> <i>De frecuencia desconocida</i>

1 V. Advertencias y precauciones.

2 Progresión de una leucemia mielomonocítica crónica preexistente con mutación de NRAS.

3 Progresión de un adenocarcinoma pancreático preexistente con mutación de KRAS.

4 Incluye el fenómeno de activación de los efectos de la radioterapia (*recall*), lesión cutánea por radiación, neumonía por radiación, esofagitis por radiación, proctitis por radiación, hepatitis por radiación, cistitis por radiación y necrosis por radiación.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Daño renal agudo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado una amplia gama de casos de reacciones adversas renales con Zelboraf, que fueron desde elevaciones de leves a moderadas de la concentración de creatinina a la nefritis intersticial aguda y la necrosis tubular aguda; algunos de ellos se observaron en el marco de eventos de deshidratación. En la mayoría de los casos, las elevaciones de la concentración de creatinina parecieron ser reversibles.

Alteraciones analíticas

Desde la comercialización, se han notificado casos de alteraciones en las pruebas hepáticas, incluido un aumento de la ALT ≥ 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), un aumento de la fosfatasa alcalina ≥ 2 veces por encima del LSN y un aumento de la ALT ≥ 3 veces por encima del LSN, así como una elevación simultánea de la concentración de bilirrubina (>2 veces por encima del LSN).

Las alteraciones de la concentración de creatinina se notificaron en el marco de la experiencia desde la comercialización.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 LAROTRECTINIB SULFATO CAPSULAS x 5 y 100 mg, SOLUCIÓN 20 mg/1mL

Radicado: 20201107241

Fecha: 22/06/2020

Interesado: BAYER A.G.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, la inclusión temporal del medicamento Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. Los antecedentes del medicamento Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL incluyen:

En el Acta 15 de 2020 SEMNNIMB publicada el 25/09/2020 se aprobó la evaluación farmacológica al demostrar eficacia y seguridad para “(...) el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan el gen de fusión del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]), con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias”.

El principio activo: Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 6.0.0.0.N10

5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones del Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL y no hay disponibilidad del medicamento por parte de los titulares autorizados para comercializar este producto.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.13. Unificaciones

3.1.13.1. METOPROLOL TARTRATO

Expediente : 39227
Radicado : 2017009911
Fecha : 27/01/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que, revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para el principio activo en la forma farmacéutica y dosis relacionada. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo METOPROLOL TARTRATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Cada tableta contiene 100 mg de metoprolol tartrato

Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a 25 mg metoprolol tartrato

Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a 50 mg metoprolol tartrato

Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a 100 mg metoprolol tartrato

Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a 200 mg metoprolol tartrato

Cada solución inyectable contiene 5 mg / 5 ml metoprolol tartrato

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

Tableta de liberación prolongada

Solución inyectable

INDICACIONES

- **Tableta y tableta de liberación prolongada:**

Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, incluyendo taquicardias supra ventricular. Tratamiento del infarto agudo del miocardio y terapia pos-infarto. Profilaxis de la migraña y falla cardíaca.

- **Solución inyectable:**

Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a metoprolol y derivados o a cualquiera de los excipientes de la formulación; hipersensibilidad a otros beta-bloqueantes (puede producirse sensibilidad cruzada)

Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado

Insuficiencia cardíaca descompensada

Bradicardia sinusal clínicamente relevante (frecuencia cardíaca menor de 45-50 latidos/minuto)

Enfermedad del nodo sinusal

Trastornos graves de la circulación arterial periférica

Shock cardiogénico

Feocromocitoma no tratado

Hipotensión

Asma bronquial grave y antecedentes de broncoespasmo grave

En pacientes con infarto de miocardio que tengan una frecuencia cardíaca de menos de 45 a 50 latidos/minuto, un intervalo P-R mayor de 0,24 segundos, una presión sanguínea sistólica de menos de 100 mmHg y/o insuficiencia cardíaca grave

Embarazo

Lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Enfermedades broncoespásticas

En general, los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deben ser tratados con beta-bloqueantes. Sin embargo, debido a su relativa cardioselectividad, el medicamento puede administrarse con precaución a pacientes con enfermedades broncoespásticas leves o moderadas que no responden o no pueden tolerar otros tratamientos. Dado que la selectividad beta1 no es absoluta, se debe administrar un agonista beta2 concomitantemente y utilizarse la dosis más baja posible.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes diabéticos

Metoprolol tartrato debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus, especialmente aquellos que utilizan insulina u otros antidiabéticos orales. Los pacientes diabéticos deben ser advertidos que los fármacos beta-bloqueantes, incluido Metoprolol tartrato, pueden enmascarar la taquicardia producida por la hipoglucemia; sin embargo, otras manifestaciones de la hipoglucemia como mareos y sudoración pueden no desaparecer de forma significativa y puede aumentar la sudoración.

Sistema cardiovascular

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva deben estar estabilizados antes de comenzar el tratamiento con metoprolol. Debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes, incluido Metoprolol tartrato, sobre la conducción aurículoventricular, éstos deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo aurículoventricular de primer grado. Si el paciente desarrolla un aumento de la bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50 ó 55 latidos/minuto), la dosis debe reducirse gradualmente o suspender el tratamiento lentamente.

Infarto de miocardio

Si se produce una hipotensión significativa en pacientes con infarto de miocardio se debe interrumpir el tratamiento y evaluar cuidadosamente el estado hemodinámico del paciente y la isquemia miocárdica. Puede requerirse una monitorización hemodinámica intensiva e instituir un tratamiento adecuado. Si la hipotensión viene asociada con una bradicardia significativa o bloqueo aurículoventricular, se aplicará un tratamiento dirigido a revertir estos síntomas.

Trastornos circulatorios periféricos

El tratamiento con beta-bloqueantes puede agravar los trastornos de la circulación arterial periférica.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma conocido o sospechado, debe darse en combinación con un alfa-bloqueante y solamente después de haber iniciado una terapia con un alfa bloqueante.

Anestesia e Intervenciones Quirúrgicas

La terapia con beta-bloqueantes administrados de forma crónica no debe retirarse de forma rutinaria antes de una cirugía mayor. La capacidad alterada del corazón para responder a la estimulación refleja adrenérgica puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de los procedimientos quirúrgicos. Los beneficios de continuar un tratamiento con beta-bloqueantes, incluido Metoprolol tartrato, deben valorarse en cada paciente frente al riesgo de suspenderlo. Si un paciente tratado con Metoprolol tartrato precisa anestesia general, el anestesista debe ser informado de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que el paciente está utilizando un beta-bloqueante. Se debe utilizar un anestésico con el menor efecto cardiodepresor. Si es necesario suspender el tratamiento con el beta-bloqueante, antes de la cirugía, debe hacerse gradualmente y finalizarse unas 48 horas antes de administrar el anestésico general.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento no debe suspenderse en ningún caso de forma abrupta, siendo esto especialmente importante en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. El paciente debe ser informado sobre los riesgos de la suspensión o interrupción del tratamiento sin el consejo de su médico. Para prevenir la exacerbación de la angina de pecho, la dosis debe reducirse gradualmente durante 1-3 semanas y si es necesario iniciar un tratamiento de sustitución al mismo tiempo.

Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas provocadas por otros medicamentos pueden ser especialmente graves en pacientes que utilizan beta-bloqueantes y pueden ser resistentes a dosis normales de adrenalina. Siempre que sea posible, deben evitarse los beta-bloqueantes, incluido Lopresor, en pacientes que tengan un riesgo aumentado de anafilaxis.

Angina de Prinzmetal

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y duración de los ataques de angina en pacientes con angina de Prinzmetal (variante de la angina de pecho). Bloqueantes relativamente selectivos de los receptores beta-1 como Metoprolol tartrato pueden ser utilizados en estos pacientes pero siempre con sumo cuidado.

Tirotoxicosis

Los beta-bloqueantes enmascaran algunos de los signos clínicos de tirotoxicosis. Por tanto, cuando se administre Metoprolol tartrato a pacientes que tengan o presenten riesgo de presentar tirotoxicosis, las funciones tiroidea y cardíaca deben controlarse estrechamente.

Síndrome oculomucocutáneo

El síndrome oculomucocutáneo completo no se ha comunicado con Metoprolol tartrato. Sin embargo, sí se ha producido alguno de los síntomas de este síndrome (ojos secos sólo u ocasionalmente, con rash cutáneo). En la mayoría de los casos los síntomas desaparecieron cuando se retiró el tratamiento con Metoprolol tartrato. Los pacientes deben ser controlados por si aparecen efectos oculares. Si se producen estos efectos, debe considerarse la suspensión del tratamiento con Metoprolol tartrato.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

Un bloqueante de los canales del calcio del tipo de verapamilo (fenilalquilamina) no debe administrarse intravenosamente a pacientes tratados con Lopresor ya que hay un riesgo de paro cardíaco.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tabletas y Tabletas de liberación prolongada:
Oral

Solución inyectable:
Intravenosa

DOSIFICACIÓN:

Debe iniciarse el tratamiento y la titulación individual de la dosis con las tabletas regulares. Las formulaciones de liberación prolongada pueden preferirse para mantenimiento debido a la conveniencia de la administración una vez al día

➤ Tabletas

Posología

Población destinataria general

La posología debe adaptarse a las necesidades de cada paciente. Pueden servir de orientación las recomendaciones posológicas siguientes:

Taquiarritmia

Comprimidos

La dosis diaria es de entre 100 y 150 mg, repartidos en 2 o 3 tomas; en caso necesario, la dosis diaria puede incrementarse hasta 300 mg.

Infarto de miocardio

Tratamiento de mantenimiento

La dosis oral de mantenimiento es de 200 mg diarios, repartidos en 2 tomas. El tratamiento debe proseguir durante 3 meses como mínimo.

Hipertensión arterial

La dosis oral diaria es de entre 100 y 200 mg en una sola toma por la mañana o repartida en 2 tomas (mañana y noche). En caso necesario, se puede prescribir otro antihipertensor suplementario.

Angina de pecho

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis oral diaria es de entre 100 y 200 mg, repartidos en 2 tomas; en caso necesario, la dosis diaria puede incrementarse hasta 400 mg.

Hipertiroidismo

La dosis oral diaria es de entre 150 y 200 mg (que pueden incrementarse hasta 400 mg), repartidos en 3 o 4 tomas.

Prevención de la migraña

La dosis oral diaria es de 100 mg en una sola toma por la mañana. En caso necesario, se puede incrementar la dosis diaria a 200 mg, repartidos en 2 tomas (mañana y noche).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios en pacientes pediátricos. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Metoprolol en los pacientes pediátricos.

Disfunción renal

No es preciso ajustar el esquema posológico de Metoprolol en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Es probable que las concentraciones sanguíneas de Metoprolol aumenten considerablemente en los pacientes con disfunción hepática. Por consiguiente, se debe empezar administrando Metoprolol en dosis bajas e ir aumentando gradualmente la dosis con cautela en función de la respuesta clínica.

Pacientes geriátricos (>65 años)

No es necesario ajustar el esquema posológico de Metoprolol en los pacientes geriátricos, pero deben administrarse con precaución porque es más probable que se produzcan eventos adversos.

Modo de administración

Para el tratamiento por vía oral, los comprimidos deben ingerirse enteros y con un vaso de agua.

Debe tomarse guardando siempre la misma relación temporal con las comidas. Si el médico indica al paciente que tome Metoprolol antes o durante el desayuno, el paciente deberá seguir tomándolo según esa misma pauta durante todo el tratamiento.

➤ Tabletas de liberación prolongada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Metoprolol tartrato de liberación prolongada se toma una vez al día, preferiblemente por la mañana.

La dosis debería ser ajustada individualmente para evitar bradicardia.

Hipertensión:

Tabletas de liberación prolongada con 50-100 mg metoprolol tartrato una vez al día. En pacientes que no responden a las tabletas de liberación prolongada de metoprolol tartrato 100 mg, la dosis puede ser combinada con otros agentes antihipertensivos, preferentemente diuréticos y antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina, o aumentado a tabletas de liberación prolongada de 200 mg de metoprolol tartrato una vez al día.

Angina de pecho:

Tabletas de liberación prolongada con 100-200 mg metoprolol tartrato una vez al día. Si fuese necesario, la dosis se puede combinar con nitratos.

Arritmias cardíacas:

Tabletas de liberación prolongada con 100-200 mg metoprolol tartrato una vez al día.

Problemas funcionales del corazón con palpitaciones:

Tabletas de liberación prolongada de 100 mg de metoprolol tartrato una vez al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 200 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día.

Tratamiento preventivo después de infarto de miocardio:

Como dosis de mantenimiento, 200 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día.

Profilaxis de migraña:

100-200 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día.

Tratamiento complementario a los inhibidores de la ECA, diuréticos y posiblemente digitalis en insuficiencia cardíaca sintomática estable:

Los pacientes deben tener una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda en las últimas 6 semanas y en tratamiento basal esencialmente sin cambios en las últimas 2 semanas.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con beta-bloqueantes a veces puede causar una exacerbación provisional del cuadro sintomático. En algunos casos, es posible continuar el tratamiento o reducir la dosis, y en otros casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento. La iniciación del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA IV) sólo debe ser realizada por médicos especialmente entrenados en tratamiento de insuficiencia cardíaca.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clase II:

Se recomienda una dosis inicial para las primeras dos semanas de 25 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día.

Después de dos semanas, la dosis se puede aumentar a 50 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día, y después puede ser doblada cada dos semanas, y la dosis objetivo para tratamiento a plazo largo es de 200 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día.

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clases III-IV:

La dosis inicial recomendada es de 12.5 mg metoprolol tartrato tomado una vez al día. La dosis debe ser ajustada individualmente, y el paciente debe ser estrechamente vigilado durante el aumento de la dosis, ya que los síntomas de insuficiencia cardíaca se pueden agravar en algunos pacientes. Después de 1-2 semanas, la dosis puede ser elevada a 25 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día. Entonces, tras dos semanas más, la dosis se puede aumentar a 50 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada una vez al día. En aquellos pacientes que toleran dosis más altas, la dosis puede ser doblada cada dos semanas hasta una dosis máxima de 200 mg metoprolol tartrato en tabletas de liberación prolongada al día.

En caso de hipotensión y/o bradicardia, puede ser necesaria la disminución de la medicación concomitante o bajar la dosis de metoprolol tartrato. La hipotensión inicial no necesariamente significa que la dosis de metoprolol tartrato no pueda ser tolerada en tratamiento crónico, pero la dosis no debe ser aumentada hasta que esta condición haya sido estabilizada, y se puede requerir un control mayor de la función renal, entre otras cosas.

Disfunción renal

La velocidad de eliminación está insignificamente afectada por la función renal, y no es necesario por tanto un ajuste de dosis en disfunción renal.

Disfunción hepática

Habitualmente metoprolol en tabletas de liberación prolongada se administra en la misma dosis a pacientes con cirrosis que a pacientes con función hepática normal. Sólo cuando existen señales de insuficiencia muy grave de la función hepática (p. ej. Pacientes operados con derivación), se debería considerar una reducción de dosis.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



➤ **Solución inyectable**

La dosis siempre debe ajustarse a los requisitos individuales del paciente.

Arritmia cardíaca:

Inicialmente, hasta 5 mg inyectados por vía intravenosa a una velocidad de 1-2 mg por minuto. La inyección puede repetirse a intervalos de 5 minutos hasta obtener una respuesta satisfactoria. Generalmente es suficiente una dosis total de 10-15 mg.

Durante la anestesia:

2-4 mg inyectados lentamente en la inducción suele ser suficiente para prevenir el desarrollo de arritmias durante la anestesia. La misma dosis también se puede utilizar para controlar las arritmias que se desarrollan durante la anestesia. Se pueden administrar inyecciones adicionales de 2 mg según sea necesario a una dosis total máxima de 10 mg.

Infarto de miocardio:

La inyección debe iniciarse en una unidad de cuidado coronario o similar cuando la condición hemodinámica del paciente se haya estabilizado.

La terapia debe comenzar con 5 mg de I.V. cada 2 minutos hasta un máximo de 15 mg en total según lo determinado por la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La segunda o tercera dosis no debe administrarse si la presión arterial sistólica es <100 mmHg, la frecuencia cardíaca es de 45 a 50 latidos/minuto y presenta un intervalo P-R mayor de 0,24 segundos, o si hay una agravación de la disnea o sudoración fría. La terapia oral debe comenzar 15 minutos después de la última inyección con 50 mg cada 6 horas durante 48 horas. Los pacientes que no toleran la dosis intravenosa completa deben recibir la mitad de la dosis oral sugerida.

Insuficiencia renal:

El ajuste de dosis generalmente no es necesario en pacientes con insuficiencia renal.

Deterioro hepático:

Normalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes con cirrosis hepática, puesto que la fijación de metoprolol a proteínas plasmáticas es baja (5-10%). Sólo cuando hay signos de alteración grave de la función hepática (por ejemplo, en pacientes con derivación hepática) debe considerarse la reducción de la dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Varios estudios indican que los cambios fisiológicos relacionados con la edad tienen efectos insignificantes en la farmacocinética de metoprolol. El ajuste de la dosis no es necesario, pero la titulación cuidadosa de la dosis es importante en todos los pacientes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población pediátrica:

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

INTERACCIONES:

Metoprolol es un sustrato metabólico de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Los fármacos que actúan como inductores e inhibidores de enzimas pueden influir sobre el nivel plasmático de metoprolol. La administración concomitante de compuestos metabolizados por la CYP2D6, como por ejemplo, antiarrítmicos, antihistamínicos, antagonistas del receptor-2 de la histamina, antidepresivos, antipsicóticos e inhibidores de la COX-2, puede aumentar los niveles plasmáticos de metoprolol. La rifampicina produce una disminución de la concentración plasmática de metoprolol, mientras que el alcohol e hidralazina pueden aumentarla.

Los pacientes que reciban tratamiento concomitante con agentes bloqueantes de los ganglios simpáticos, otros betabloqueantes (por ejemplo, colirios), o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) deben mantenerse bajo estrecha vigilancia.

En caso de administrar un tratamiento concomitante con clonidina y sea necesario discontinuarlo, deberá interrumpirse la medicación con betabloqueantes varios días antes que la clonidina.

Puede producirse un aumento de los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos cuando se administra metoprolol junto con antagonistas del calcio del tipo verapamilo y diltiazem. En pacientes tratados con betabloqueantes no deben administrarse por vía intravenosa antagonistas del calcio del tipo verapamilo.

Los betabloqueantes pueden potenciar el efecto inotrópico negativo y el efecto dromotrópico negativo de los agentes antiarrítmicos (del tipo de la quinidina y la amiodarona).

Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.

En pacientes que se encuentren bajo tratamiento con betabloqueantes, los anestésicos por inhalación incrementan el efecto cardiodepresivo.

El tratamiento concomitante con indometacina u otros fármacos inhibidores de la prostaglandín sintetasa puede reducir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Bajo determinadas condiciones, cuando se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, los betabloqueantes cardioselectivos ejercen una interferencia mucho menor sobre el control de la presión sanguínea que los betabloqueantes no selectivos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Puede ser necesario ajustar la posología de los antidiabéticos orales en pacientes tratados con betabloqueantes.

El metoprolol puede perjudicar la eliminación de la lidocaína.

Como los betabloqueantes pueden afectar la circulación periférica, se debe tener cuidado cuando se administran medicamentos con actividad similar de forma simultánea, por ejemplo, ergotamina.

Los efectos de Metoprolol y otros medicamentos con un efecto antihipertensivo sobre la presión arterial suelen ser aditivos. Se debe tener cuidado cuando se combina con otros medicamentos antihipertensivos o medicamentos que pueden reducir la presión arterial, como los antidepresivos tricíclicos, los barbitúricos y las fenotiazinas. Sin embargo, las combinaciones de medicamentos antihipertensivos a menudo se pueden usar con beneficio para mejorar el control de la hipertensión.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se presentan en aproximadamente el 10% de los pacientes y por lo general están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas relacionadas con metoprolol, se presentan a continuación, clasificadas por órganos y frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se ha clasificado de acuerdo con la convención de frecuencias MedDRA.

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ 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)

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia		
Trastornos psiquiátricos			Depresión, pesadillas, alteraciones de sueño	Pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, nerviosismo, ansiedad		Capacidad de concentración alterada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso	Fatiga	mareos, dolor de cabeza	Parestesia	Alteraciones del gusto		Calambres musculares
Trastornos oculares				Alteraciones visuales, ojos secos y/o irritados		Síntomas como conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto				acúfenos		
Trastornos cardiacos		Frío periférico en las extremidades, bradicardia, palpitaciones	Agravamiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico o en pacientes con infarto agudo de miocardio	Prolongación del tiempo de conducción AV, arritmias cardiacas		Gangrena en pacientes con trastornos vasculares periféricos graves
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Respiración entrecortada cuando se realiza una actividad física	Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o problemas asmáticos			Rinitis
Trastornos gastrointestinales		Náusea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento				Boca seca
Trastornos hepatobiliares				Transaminasas elevadas		Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacciones de hipersensibilidad	Psoriasis agravada, reacciones de		

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

			dad en la piel	fotosensibil i dad, hiperdrosis, pérdida de pelo		
Trastornos musculoesqueléti cos y del tejido conjuntivo						Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción reversible de la libido		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor de pecho, edema, aumento de peso			

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

3.1.13.2 PROPOFOL 2% MTC

Expediente: 20190529
Radicado: 20201189092
Fecha: 15/10/2020
Interesado: Fresenius Kabi S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene 20mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la indicación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, dosificación puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 QUTENZA®

Expediente: 20178310
Radicado: 20201058922
Interesado: Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con relación a la exponer los argumentos y soporte científico para la aprobación del producto QUTENZA para la aprobación de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica, evaluación farmacológica de la nueva concentración, Inserto e Información para prescribir. Radicado inicial 20201058922

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de mayo de 2021 al interesado Grünenthal Colombiana S.A., con el fin de escuchar los argumentos en razón de la aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto QUTENZA®.

3.3.2 APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN COLOMBIA

Radicado: 20211010457
Fecha: 25/01/2021
Interesado: Cámara de la Industria Farmacéutica ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora responder las siguientes preguntas en cuanto a:

1. Bajo nivel de aprobación de estudios de Bioequivalencia: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre la negación de los estudios de Bioequivalencia en Colombia? ¿Por qué los mismos estudios realizados en centros de calidad son aprobados en otros países y son rechazados en Colombia?
2. Tiempos prolongados de revisión para aprobación de protocolos y resultados de los estudios: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre el alto número de requerimientos? ¿Cuáles mecanismos pueden crearse para reducir el número de requerimientos y de conceptos antes de la aprobación de un estudio de Bioequivalencia?
3. Riesgo de oligopolio o monopolio en el corto plazo: ¿Cuál es la opinión de los Comisionados frente al hecho que existan grupos críticos de medicamentos con pocos estudios de Bioequivalencia radicados? y ¿Cuál puede ser el impacto de la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- negación de estudios de moléculas con riesgo de oligopolio y/o desabastecimiento en el corto plazo, para los costos del sistema de salud y para la atención de pacientes con enfermedades crónicas (epilepsia, arritmias, trasplantes, o diabetes)?
4. Incertidumbre sobre el rol de los Comisionados en la revisión de los estudios: ¿Cuál es el papel y el grado de responsabilidad del Grupo de Apoyo de la Sala Especializada y de los Comisionados de la Sala Especializada en la revisión y aprobación/negación de los resultados de un estudio de Bioequivalencia?
 5. Desestimulo para la investigación en farmacocinética local e internacionalmente: ¿Cuál es el lineamiento de la Comisión Revisora para reiniciar en el corto plazo la ejecución de estudios de Bioequivalencia en el país, teniendo presente que las clínicas acreditadas para esto no tienen la capacidad autorizada para hospitalizar voluntarios sanos en época de pandemia por Covid-19?
 6. Falta de mecanismos de contacto entre la Industria Farmacéutica y Centros de Investigación en estudios biofarmacéuticos con el INVIMA. Además de los mecanismos de comunicación disponibles, como la solicitud de citas por internet al Grupo de Apoyo a la Sala Especializada, ¿qué otro mecanismo se puede crear o reforzar para mejorar el acompañamiento del INVIMA en la ejecución de estos estudios, que propenda por la generación de espacios para compartir conocimientos y generar confianza en los resultados de los estudios presentados al INVIMA?
 7. Finalmente, desde la Industria Farmacéutica y los Centros de Investigación (CRO) planteamos a continuación algunas medidas para propiciar un cambio positivo en la evaluación de estudios de Bioequivalencia en el país:
 1. Unificar criterios con la Comisión Revisora para cumplimiento de los requisitos según la normatividad vigente, retomando las mesas de trabajo para identificar los principales inconvenientes en la aprobación de los estudios y creando puntos de contacto entre la industria, los CROs y el INVIMA.
 2. Buscar mecanismos que garanticen una revisión detallada y exhaustiva de los protocolos en el menor tiempo posible.
 3. Alinear la revisión de los estudios con el protocolo previamente revisado y aprobado por el ente regulador.
 4. Considerar los antecedentes de productos que tengan estudios de bioequivalencia que hayan sido aprobados por países de referencia, dentro de la evaluación local.
 5. Incluir representantes de la industria como veedores de las mesas de evaluación de estudios. Considerar la posibilidad de instancias de defensa pública oral de los resultados de los estudios ante la Comisión de evaluación, en las que se propicie la interacción entre CROs e INVIMA para definir los aspectos que pueden generar duda en la realización de un estudio y si es posible con la participación de Universidades.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, entiende que en el proceso de adaptación a la normatividad de bioequivalencia se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tengan dudas e inquietudes sobre la aplicación de la misma. Razón por la cual, dichas dudas se han venido resolviendo en estos 5 años de implementación.

Esta Sala ratifica su obligación y compromiso en la aprobación de medicamentos seguros y eficaces para la población colombiana, evaluados frente a la normatividad vigente y cuya evaluación se emite en conceptos públicos y debidamente justificados técnicamente.

En ese sentido, para un mejor análisis de la Sala, se recomienda a los interesados que especifiquen los trámites puntuales de los cuales tienen dudas e inquietudes para evaluar caso a caso y no generalizar a todos los trámites De Bioequivalencia radicados en el Grupo de Apoyo de las Sala Especializadas de la Comisión Revisora.

A continuación, damos respuesta a cada una de sus inquietudes:

1. *Bajo nivel de aprobación de estudios de Bioequivalencia: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre la negación de los estudios de Bioequivalencia en Colombia? ¿Por qué los mismos estudios realizados en centros de calidad son aprobados en otros países y son rechazados en Colombia?*

- Respecto a la afirmación de un bajo nivel de aprobación de estudios de bioequivalencia, la Sala se permite aclarar que realiza las evaluaciones de acuerdo a lineamientos técnicos, independientemente de las estadísticas de aprobación o negación.

La Sala Especializada evalúa la documentación allegada por los interesados, de acuerdo con la normatividad colombiana vigente. Si dicha documentación no da cumplimiento a la normatividad, o se allega incompleta, a pesar de su respectivo requerimiento, no puede ser aprobada.

2. *Tiempos prolongados de revisión para aprobación de protocolos y resultados de los estudios: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre el alto número de requerimientos? ¿Cuáles mecanismos pueden crearse para reducir el número de requerimientos y de conceptos antes de la aprobación de un estudio de Bioequivalencia*

- El número de requerimientos no depende de la Sala, sino de la información y documentación que el interesado allegue para dar cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016.

En el documento presentado, se evidencia que se identificaron los requerimientos más frecuentes, por lo que se recomienda que los interesados realicen una cuidadosa revisión de la documentación previa al sometimiento a evaluación, la cual debe ser realizada por un profesional competente, que

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



verifique el cumplimiento de las condiciones señaladas en la normatividad colombiana vigente. Lo anterior, también puede contribuir a disminuir y en lo posible evitar los continuos alcances al radicado; la Sala considera que la continua presentación de alcances es evidencia que la documentación inicial se presenta de manera incompleta, lo cual denota una falta de revisión previa al sometimiento de los estudios de bioequivalencia ante esta Sala, lo que contribuye a dificultar aún más y prolongar innecesariamente los tiempos.

3. *Riesgo de oligopolio o monopolio en el corto plazo: ¿Cuál es la opinión de los Comisionados frente al hecho que existan grupos críticos de medicamentos con pocos estudios de Bioequivalencia radicados? y ¿Cuál puede ser el impacto de la negación de estudios de moléculas con riesgo de oligopolio y/o desabastecimiento en el corto plazo, para los costos del sistema de salud y para la atención de pacientes con enfermedades crónicas (epilepsia, arritmias, trasplantes, o diabetes)?*

La Sala entiende que el espíritu de la norma está orientado a facilitar la competencia de mercados que garanticen la disponibilidad de medicamentos seguros, eficaces y de calidad para su uso adecuado y con especial énfasis en aquellos considerados de alto riesgo sanitario, como los señalados por ustedes.

No depende de la Sala que los interesados radiquen estudios para medicamentos de grupo crítico. La Sala solo puede cumplir con lo establecido en la norma.

4. *Incertidumbre sobre el rol de los Comisionados en la revisión de los estudios: ¿Cuál es el papel y el grado de responsabilidad del Grupo de Apoyo de la Sala Especializada y de los Comisionados de la Sala Especializada en la revisión y aprobación/negación de los resultados de un estudio de Bioequivalencia?*

- No existe causa para la incertidumbre que manifiestan, toda vez que la normatividad es clara en establecer las funciones y responsabilidades de esta Sala, así como su naturaleza de organo de asesoría del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.

Se recuerda que esta Sala, entre otras funciones, conceptúa sobre la información que presenten los interesados para la aprobación de protocolos, estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, y modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética (Acuerdo 003 de 2017, artículo 17.2).

Adicionalmente, se aclara que, en el proceso de registro sanitario, intervienen de manera integral y coordinada la Comisión Revisora y los diferentes grupos de profesionales especializados y capacitados del Invima en aspectos legales,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



técnicos y administrativos, entre los cuales se encuentra el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

5. *Desestimulo para la investigación en farmacocinética local e internacionalmente: ¿Cuál es el lineamiento de la Comisión Revisora para reiniciar en el corto plazo la ejecución de estudios de Bioequivalencia en el país, teniendo presente que las clínicas acreditadas para esto no tienen la capacidad autorizada para hospitalizar voluntarios sanos en época de pandemia por Covid-19?*

- No es competencia de esta Sala sino del Ministerio de Salud y Protección Social, establecer los lineamientos para la realización de investigaciones clínicas en tiempos de pandemia y fuera de ella. Los lineamientos pueden ser consultados en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social.

La función del Invima es inspeccionar, vigilar y controlar la aplicación de las normas para lo de su competencia.

6. *Falta de mecanismos de contacto entre la Industria Farmacéutica y Centros de Investigación en estudios biofarmacéuticos con el INVIMA. Además de los mecanismos de comunicación disponibles, como la solicitud de citas por internet al Grupo de Apoyo a la Sala Especializada, ¿qué otro mecanismo se puede crear o reforzar para mejorar el acompañamiento del INVIMA en la ejecución de estos estudios, que propenda por la generación de espacios para compartir conocimientos y generar confianza en los resultados de los estudios presentados al INVIMA?*

- La normatividad vigente permite que los interesados se comuniquen y presenten sus inquietudes a través de escritos dirigidos a la Sala, a los cuales se da respuesta a través de conceptos publicados en actas. Adicionalmente, pueden solicitar audiencias y citas de atención a usuarios con el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, en las que los interesados pueden presentar sus inquietudes, las cuales son suficientes a juicio de la Sala.

7. *Finalmente, desde la Industria Farmacéutica y los Centros de Investigación (CRO) planteamos a continuación algunas medidas para propiciar un cambio positivo en la evaluación de estudios de Bioequivalencia en el país:*

- 1. *Unificar criterios con la Comisión Revisora para cumplimiento de los requisitos según la normatividad vigente, retomando las mesas de trabajo para identificar los principales inconvenientes en la aprobación de los estudios y creando puntos de contacto entre la industria, los CROs y el INVIMA.***

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Es función de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar la pertinencia y programación de las mesas de trabajo, con las cuales esta Sala está de acuerdo. Mesas de trabajo que se vienen realizando desde hace algunos años, cuyas deliberaciones no pueden estar por encima de la normatividad vigente.
- 2. ***Buscar mecanismos que garanticen una revisión detallada y exhaustiva de los protocolos en el menor tiempo posible.***
- Se procurará de acuerdo con los aspectos técnicos, administrativos, logísticos y sanitarios, evaluar los protocolos de manera prioritaria dentro del mes que le corresponda.
- 3. ***Alinear la revisión de los estudios con el protocolo previamente revisado y aprobado por el ente regulador.***
- La aprobación de un protocolo de bioequivalencia, no implica que el informe de los resultados tenga aprobación automática. La aprobación del protocolo de bioequivalencia es una autorización para su ejecución. La evaluación de la presentación de los resultados de los estudios de bioequivalencia se realiza con base en la Resolución 1124 de 2016 para proceder a su aprobación o negación.
- 4. ***Considerar los antecedentes de productos que tengan estudios de bioequivalencia que hayan sido aprobados por países de referencia, dentro de la evaluación local.***
- Dentro de la evaluación de los estudios de bioequivalencia, se revisan los antecedentes, sin embargo, para la aprobación del estudio, se debe dar cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016, con la información ordenada, clara y completa.
- 5. ***Incluir representantes de la industria como veedores de las mesas de evaluación de estudios. Considerar la posibilidad de instancias de defensa pública oral de los resultados de los estudios ante la Comisión de evaluación, en las que se propicie la interacción entre CROs e INVIMA para definir los aspectos que pueden generar duda en la realización de un estudio y si es posible con la participación de Universidades.***
- No está permitido por la normatividad y la Sala no lo considera pertinente ni necesario. Adicionalmente, se recuerda que la información sometida a consideración de la Comisión Revisora, cuenta con reserva y confidencialidad de acuerdo con las normas vigentes que regulan la materia.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



6. ***Autorizar la creación de un comité consultor para los CRO, que valide previamente el cumplimiento de requisitos del estudio antes de su sometimiento y de una recomendación sobre el estudio, la cual no sería vinculante, pero podría servir al INVIMA como base de la evaluación. Se podría estandarizar un formulario con un listado de chequeo con los puntos que se consideren relevantes y que sean evaluados por 2 o 3 miembros idóneos del comité consultivo pertenecientes a las CROs***
- No está establecido por norma. Adicionalmente, se aclara que ya se cuenta con formatos de presentación que al mismo tiempo sirven a los interesados como lista de chequeo de la información que deben allegar y con profesionales especializados que validan el cumplimiento de los requisitos de los tramites sometidos al INVIMA, otra instancia de estudio implicaría mayores tiempos y desgaste de la administración.
7. ***Desarrollar capacitaciones y talleres sobre los aspectos técnicos necesarios para la evaluación de estudios de bioequivalencia con la participación de la autoridad sanitaria, la industria y los centros de investigación (CRO).***
- La Sala es un ente asesor externo del Invima y no es viable que realice capacitaciones a la industria; además, al no encontrarse dentro de las funciones de la Sala, implicaría una extralimitación de la misma.

Como se señaló en el numeral 6, “La normatividad vigente permite que los interesados se comuniquen y presenten sus inquietudes a través de escritos dirigidos a la Sala, a los cuales se da respuesta a través de conceptos publicados en actas. Adicionalmente, pueden solicitar audiencias y citas de atención a usuarios con el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, en las que los interesados pueden presentar sus inquietudes, las cuales son suficientes a juicio de la Sala.”

3.3.3 LENVATINIB / AFATINIB / REGORAFENIB

Radicado: 20211033255
Interesado: WILLOW PHARMA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se pronuncie al respecto de:

1. Dando cumplimiento a la normatividad vigente aplicable a la presentación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para obtención de registro sanitario en Colombia ¿los principios activos Lenvatinib, Afatinib y Regorafenib formulados como medicamentos en formas farmacéuticas de liberación convencional requieren estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para obtener registro sanitario?

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. En caso de que la respuesta a la pregunta anterior sea afirmativa para al menos uno de los mencionados principios activos, ¿Qué tipo de estudios se requieren? ¿in vivo o in vitro?
3. Adicionalmente, ¿Cuál sería el medicamento de referencia en caso de que sea aplicable la ejecución de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que, teniendo en cuenta que son principios activos clasificados dentro de uno de los grupos de riesgo sanitario alto por su indicación como antineoplásico, deben presentar estudios de bioequivalencia *in vivo*, los comparadores de referencia son:

- Lenvatinib: LENVIMA, Lenvatinib mesilato cápsula dura, fabricado por PATHEON INC, con domicilio en Ontario Canadá.
- Afatinib: GIOTRIF, Afatinib tableta, fabricado por BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO, KG.
- Regorafenib: STIVARGA, Regorafenib tableta recubierta, fabricado por BAYER PHARMA AG.

3.3.4 BECLORT AQUA SPRAY NASAL

Expediente: 20087217
Radicado: 20201212901
Fecha: 13/11/2020
Interesado: Aruna Asesores

Composición: 50 µg Beclometasona Dipropionato /aplicación

Forma farmacéutica: Inhalador nasal

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la tuberculosis activa o inactiva y micosis pulmonar ya no están consideradas como contraindicaciones para el producto de la referencia, teniendo en cuenta los conceptos de las actas 26 de 1997 numeral 2.1.10 y Acta 27 de 2006 numeral 2.3.9 de la SEMPB y el Acta 07 de 2020 numeral 3.1.13.1 SEM

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2020 numeral 3.1.13.1 SEM, así:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Trastornos de la hemostasia, incluida la epistaxis
- Infección oral y oftálmica con el virus del herpes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

En los niños, en el caso de un tratamiento prolongado, es aconsejable mantenerse alerta sobre los riesgos de repercusiones en el crecimiento.

Pueden aparecer efectos sistémicos durante el tratamiento a largo plazo con altas dosis de corticosteroides por vía nasal. Sin embargo, el riesgo de repercusiones sistémicas sigue siendo menos significativo que con los corticosteroides orales y puede variar según la susceptibilidad individual y la composición de la especialidad de corticosteroides utilizada. Los potenciales efectos sistémicos pueden ser síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y más raramente, una variedad de efectos psicológicos o de comportamiento tal como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (particularmente en niños)

La administración conjunta de corticosteroides por vía nasal en pacientes en tratamiento con corticosteroides orales a largo plazo no prescinde de las precauciones necesarias al reducir las dosis de corticosteroides orales. Estos se reducirán muy gradualmente y bajo una cuidadosa supervisión médica (buscando la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal aguda o subaguda) que se extienda más allá del cese de la terapia con corticosteroides generales.

No se recomienda la administración nasal local de corticosteroides en pacientes que recientemente han tenido ulceración del tabique nasal, o que han tenido cirugía o traumatismo en la nariz, hasta que se complete la curación.

Las alteraciones visuales pueden aparecer durante la corticoterapia por vía sistémica o local. En caso de visión borrosa o la aparición de cualquier otro síntoma visual que aparezca durante la corticoterapia, se requiere un examen oftálmico en busca de, en particular, una catarata, glaucoma o una lesión más rara, como " una coriorretinopatía serosa central, descrita con la administración de corticosteroides por vía sistémica o local.

Precauciones de empleo

Será necesario asegurar la permeabilidad de las cavidades nasales para una difusión óptima del producto. En caso de obstrucción nasal mayor, se debe realizar un examen detallado.

En caso de tuberculosis pulmonar, infección micótica pulmonar, es esencial el establecimiento de una vigilancia estrecha y un tratamiento adecuado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso de tratamiento prolongado, se recomiendan exámenes repetidos de la mucosa nasal para evaluar el posible impacto de la terapia con corticosteroides en el tejido. Si se observa una atrofia de la mucosa nasal, se debe considerar reducir las dosis de corticosteroides locales.

Informe al paciente que este es un tratamiento regular y que pueden ser necesarios varios días de tratamiento antes de observar los efectos sobre los síntomas de la rinitis.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente (beclometasona) que puede establecer un resultado analítico positivo en el control de dopaje.

Embarazo

En animales, la experimentación destaca un efecto teratogénico, que varía según la especie.

En humanos, los estudios epidemiológicos no han detectado ningún riesgo de malformación asociado con la toma de corticosteroides por vía oral durante el primer trimestre.

En enfermedades crónicas que requieren tratamiento durante todo el embarazo, es posible un retraso leve del crecimiento intrauterino. Excepcionalmente, se ha observado insuficiencia suprarrenal neonatal después del tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Puede estar justificado observar un período de monitoreo clínico (peso, diuresis) y biológico (azúcar en la sangre) del recién nacido.

Como resultado, este medicamento se puede recetar durante el embarazo si es necesario.

Lactancia

El paso de beclometasona a la leche no ha sido estudiado. Sin embargo, otros corticosteroides se excretan en la leche.

Los datos disponibles parecen mostrar buena tolerancia en niños; sin embargo, el impacto biológico o clínico del tratamiento materno a largo plazo no se ha evaluado hasta la fecha.

Como resultado, la lactancia materna es posible con un tratamiento breve. En caso de tratamiento crónico, como precaución, se debe evitar la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No procede.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3.5 TERMINDOL SUSPENSION 1%

Expediente: 20139014

Radicado: 20201204975

Fecha: 23/11/2020

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composicion: Nimesulida 1,00000 g suspensión.

Forma farmacéutica: suspensión

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica allegada como respuesta a Auto por el interesado para el producto TERMIDOL SUSPENSION 1% (NIMESULIDA), de acuerdo al llamado de Revisión de Oficio que se encuentra en el concepto del Acta No. 23 de 2019 numeral 3.3.1 de la SEM

CONCEPTO: Revisada y analizada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información y argumentos presentados por el interesado no son suficientes para negar o controvertir las razones que llevaron a la sala a cuestionar el balance beneficio-riesgo favorable para los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida en el Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.9.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable.

Lo anteriormente mencionado y la severidad del daño hepático, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

La Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, con base en el estado del arte, consideramos similar a otros AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio. Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Acá juegan estos dos parámetros: idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas. La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de salud. Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia, seguridad y conveniencia para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

3.3.6 LIZGRAM 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20138971
Radicado : 2017189234 / 20211031223
Fecha CR : 22/02/2021
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene Lenalidomida premezcla con Povidona 10 mg equivalente a 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Acta 24 de 2020 numeral 3.1.7.39 en el sentido de allegar del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la documentación allegada por el interesado y la remite al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su estudio.

3.3.7 LIZGRAM 15 MG CAPSULAS

Expediente : 20138973
Radicado : 2017189285 / 20211031226
Fecha CR : 22/02/2021
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene Lenalidomida premezcla con Povidona 30 mg equivalente a 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Acta 24 de 2020 numeral 3.1.7.38 en el sentido de allegar del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la documentación allegada por el interesado y la remite al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su estudio.

3.3.8 LIZGRAM 10 MG CAPSULAS

Expediente : 20138974
Radicado : 2017189294 / 20211031225
Fecha CR : 22/02/2021
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene Lenalidomida premezcla con Povidona 20 mg equivalente a 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Acta 24 de 2020 numeral 3.1.7.38 y 3.1.7.39 en el sentido de allegar del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la documentación allegada por el interesado y la remite al Grupo de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su estudio.

3.3.9 INTERFERON ALFA DOS b RECOMBINANTE

Radicado: 20211054751

Fecha: 23/03/2021

Interesado: EVOLUCIA SOLUCIONES PARA LA VIDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta 02 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2. Adicionalmente, solicita corrección de la norma farmacológica de los numerales 6.0.0.0.N10 y 4.1.3.0.N10, quedando de la siguiente manera:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que los Interferones que se encuentran en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 y 4.1.3.0.N10 pueden ser de origen humano o recombinante, con o sin pegilación.

Así mismo, aclara el concepto emitido en Acta No. 02 de 2019 SEM, numeral 3.1.12.2, quedando así:

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.
3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
4. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 6.0.0.0.N10 antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer y 4.1.3.0.N10 antivirales
5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas con la totalidad de las indicaciones de estos medicamentos y no hay capacidad de los titulares autorizados para comercializar este producto para resolver las necesidades del país en forma inmediata

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los medicamentos que contengan INTERFERÓN α -2b Recombinante o Humano con o sin pegilación y en las diferentes concentraciones que se encuentren en la norma farmacológica para ser usado en las indicaciones aprobadas por la Sala.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 IMPLANTES SUBCUTANEOS DE TESTOSTERONA EN FORMA DE PELLETS

Radicado: :20211035600
Fecha: :26/02/2021
Interesado: :Lina Patricia Ortiz Bayona

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Aclaración del concepto Emitido por la Sala Especializada en Acta N° 18 de 2020, numeral 3.3.10 de acuerdo a lo expresado por el interesado en el derecho de petición

CONCEPTO: Analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que no desvirtúa el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2020 SEM, numeral 3.3.10. La sala le informa al interesado que no cuestiona la utilidad terapéutica de la testosterona, la utilidad de los implantes subcutáneos y la necesidad de tratamientos individualizados, sin embargo, ratifica que no encuentra justificación para la preparación magistral de implantes subcutáneos de testosterona y, por el contrario, la considera inconveniente por los riesgos implicados tanto en la preparación, como los relacionados con la vía de administración; lo que parece más conveniente para adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente es el uso de los preparados comercialmente disponibles según la dosis que requiera, como sucede en otros países.

Por tanto, la Sala considera que el interesado debe hacer la solicitud de nueva forma farmacéutica, vía de administración y posología, siguiendo la normativa vigente para este tipo de productos.

3.4.2 CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado: 20211048167
Fecha: 14/03/2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado: GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 20 de 2020 numeral 3.4.3, teniendo en cuenta las peticiones realizadas en el Derecho de Petición de radicado 20211048167 descritos a continuación:

- Pedimos amablemente estudiar nuestra solicitud y la documentación soporte presentada, con el fin de eliminar la limitación de dolor crónico no oncológico para los medicamentos con la combinación tramadol + paracetamol.
- Solicitamos mantener la indicación de la combinación tramadol + paracetamol (Zaldiar®) de la siguiente manera:

Indicación: Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

- Solicitamos mantener la posología de la combinación tramadol + paracetamol (Zaldiar®) de la siguiente manera, con base a que de acuerdo a nuestra evidencia científica puede ser utilizado para dolor agudo y crónico:

Adultos y adolescentes (18 años y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de dos tabletas de ZALDIAR® (equivalente a 75 mg de clorhidrato de tramadol y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales, tantas como sea necesario, sin que se exceda la cantidad de 8 tabletas (equivalente a 300 mg de clorhidrato de tramadol y 2600 mg de paracetamol) por día.

El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas.

Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse ZALDIAR® por más tiempo de lo estrictamente necesario. Si se requiere el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con ZALDIAR® como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces deberá llevarse a cabo un monitoreo regular y cuidadoso (con pausas en el tratamiento, cuando sea posible), para evaluar si es necesaria o no la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido el uso efectivo y seguro de ZALDIAR® en niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. La eliminación del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del tramadol puede ser más tardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación del tramadol está retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente (véase la sección 4.4). Debido a la presencia de paracetamol ZALDIAR® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase sección 4.3).

Método de administración

Uso vía oral.

ZALDIAR® 37.5 mg/325 mg, tabletas recubiertas.

Las tabletas deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido. No deberán estar rotas o masticadas.

- En caso que su respuesta sea ratificar el concepto emitido en las Actas anteriormente mencionadas, solicitamos amablemente indicarnos la información científica que soporta el cambio, y la razón por la cual los estudios no se consideran suficientes. Cabe anotar que alrededor del mundo y en las Autoridades de referencia la indicación de tramadol + paracetamol se encuentra para dolor agudo y crónico y los estudios clínicos realizados soportan esta indicación.
- En caso de que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ratifique la unificación de la indicación, con el fin de tener igualdad con los medicamentos registrados con este principio activo, deberá requerirse mediante llamado a revisión de oficio, con el fin de garantizar que todos los medicamentos con tramadol tengan la misma indicación conceptuada al mismo tiempo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar que la indicación para la asociación Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides es “Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa”, y la indicación para medicamentos que contengan Analgésicos opioides, como único componente es “Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De acuerdo con lo anterior, la Sala llama a revisión de oficio a todos los productos que tengan en su composición la asociación de Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides, y Analgésicos opioides, como único componente, para unificar su información relacionada con las indicaciones.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que uno de los objetivos que se busca en la asociación de analgésicos es disminuir la concentración de los principios activos en la búsqueda de sinergismo terapéutico para reducción de dosis que conlleven menos efectos adversos de cada uno de los componentes, por lo tanto, considera que la dosis inicial debería ser con la dosis más baja. Para el caso del producto de la referencia, la posología inicial debería ser 1 comprimido (37,5 mg de tramadol + 325 mg de acetaminofén) cada 4 a 6 horas.

3.4.3 AZACITIDINA 100 MG

Radicado : 20211068873
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Abbott

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta 24 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.31:

1. ¿La prueba de disolución mencionada hace referencia a la prueba de liberación in-vitro incluida en la guía de la FDA? Esto teniendo en cuenta que la guía no incluye prueba de disolución para demostrar la bioequivalencia de productos con activo Azacitidina (adjuntamos guía)
2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea negativa, ¿la prueba de disolución solicitada debe ser realizada bajo los lineamientos recomendados por cual guía?

CONCEPTO: Teniendo en cuenta el carácter público del Acta No. 24 de 2020 y de los conceptos que en esta se plasman, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 24 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.31, en el sentido de indicar que el requerimiento hace referencia a la prueba de liberación *in vitro* indicada en la guía para el producto específico de la FDA.

3.4.4 MITOTANO

Radicado: 20211072996
Fecha: 16/04/2021
Interesado: VALENTECH PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del acta 23 de 2019, numeral 3.4.4, respecto si el medicamento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Lysodren (Mitatano 500 mg tabletas) es el medicamento de referencia para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora amplía el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.4.4, en el sentido de indicar que el producto de referencia es Lysodren (Mitotano 500 mg tabletas) fabricado por Corden Pharma Latina S.p.A.

Siendo las 16:00 del día 3 de junio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

LISETH WILCHES BUITRAGO
GASECR

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018